

Diplomarbeit

**Gruppe-B-Streptokokkenmeningitis bei
Neugeborenen und kindliches Outcome
Eine retrospektive Analyse von Fällen**

eingereicht von

Elena Hawranek

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Bernhard Resch

Graz, am 20.09.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 20.09.2024

Elena Hawranek eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen Dank aussprechen, ohne die die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein größter Dank gilt meinem Betreuer Univ. Prof. Dr. med. univ. Bernhard Resch, der mich während des gesamten Prozesses der Erstellung dieser Arbeit begleitet und unterstützt hat. Ich danke ihm insbesondere für die Bereitstellung des interessanten Forschungsthemas, an dem ich bis zum Schluss mit Freude gearbeitet habe, sowie für seine Geduld, sein offenes Ohr und die kompetenten Ratschläge zu all meinen Fragen und Anliegen.

Ich möchte auch meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund von Herzen danken. Ihre unerschütterliche Unterstützung und das Verständnis während meiner gesamten Studienzeit haben mich immer wieder ermutigt und mir besonders in den schwierigen Phasen die notwendige Kraft gegeben, alle Herausforderungen zu meistern. Ohne ihre Hilfe hätte ich meine Ziele nicht so erfolgreich erreichen können.

Zusammenfassung

Hintergrund: Eine bakterielle Meningitis ist besonders bei Neugeborenen eine verheerende Erkrankung, die sowohl in Industrie- als auch Entwicklungsländern immer noch eine hohe Sterblichkeit aufweist und bei Überlebenden oft neurologische Beeinträchtigungen mit sich zieht. Am häufigsten wird sie bei Neugeborenen durch Gruppe B Streptokokken (GBS) ausgelöst. Diese Studie soll unter anderem den Klinikaufenthalt und insbesondere das Outcome dieser Kinder an der Grazer Kinderklinik beleuchten.

Methoden: In dieser Studie wurde eine retrospektive Datenanalyse anhand Patientendaten aus OpenMedocs durchgeführt. Eingeschlossen wurden Neugeborene bis inklusive 3 Monate mit Sepsis oder Meningitis durch Gruppe-B-Streptokokken (GBS), die im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik in Behandlung waren. Die entnommenen Parameter wurden mittels Microsoft Excel und SPSS ausgewertet. Es wurde zwischen Neugeborenen mit GBS-Sepsis und -Meningitis unterschieden.

Ergebnisse: Im Studienzeitraum konnten 13 Neugeborene mit Meningitis durch Gruppe-B-Streptokokken (GBS) und 48 Neugeborene mit Sepsis durch GBS identifiziert werden. Von 2 (15%) der 13 Kinder mit Meningitis lagen keine Informationen bezüglich der weiteren Entwicklung vor. 2 (15%) weitere verstarben. Bei 4 (31%) Kindern konnte in den nachfolgenden Untersuchungen eine normale, altersgerechte Entwicklung festgestellt werden. 5 (39%) Neugeborene wiesen Defizite und Auffälligkeiten in den weiteren Beobachtungen der Entwicklung auf (jeweils 2 Kinder zeigten einen motorischen Entwicklungsrückstand und kognitive Retardierung und jeweils 1 Kind eine Sprachentwicklungsverzögerung, Zerebralparese, mittelgradige bis schwere Sehstörung, mittelgradige bis schwere Hörstörung und psychische Auffälligkeiten). Es konnte kein signifikanter Unterschied des Outcomes zwischen den Meningitisfällen und den Sepsisfällen nachgewiesen werden.

Schlussfolgerungen: Kinder nach durchgemachter neonataler GBS-Meningitis sind mit zahlreichen Langzeitfolgen konfrontiert, darunter motorische und kognitive Entwicklungsstörungen sowie Hör- und Sehstörungen. Lediglich ein Drittel der Neugeborenen unserer Studienpopulation zeigte in den Folgeuntersuchungen eine altersgemäße, unauffällige Entwicklung.

Abstract

Background: Bacterial meningitis in newborns is a severe condition with high mortality rates and frequent neurological impairments among survivors in both industrialized and developing countries. Group-B-Streptococcus (GBS) is the most common cause of bacterial meningitis in newborns. This study aims to investigate the hospital stay and particularly the outcomes of these children at the Pediatric Clinic of Graz.

Methods: A retrospective data analyses was conducted using patient data from OpenMedocs. Included in the study were newborns up to 3 months of age with sepsis or meningitis caused by Group-B-Streptococcus who were treated at the Pediatric Clinic of Graz between 2003 and 2022. The collected parameters were analyzed using Microsoft Excel and SPSS. A distinction was made between newborns with GBS sepsis and those with GBS meningitis.

Results: During the study period, 13 newborns with meningitis and 48 newborns with sepsis caused by GBS were identified. Information regarding further development was missing for 2 (15%) of the 13 children with meningitis. An additional 2 (15%) children died. Follow-ups examinations showed normal, age-appropriate development in 4 (31%) children. Developmental deficits and abnormalities were observed in 5 (39%) newborns (2 children each exhibited motor developmental delay and cognitive retardation, and 1 child each exhibited speech delay, cerebral palsy, moderate to severe visual impairment, moderate to severe hearing impairment and psychological abnormalities). No significant difference in outcomes was found between cases of meningitis and sepsis.

Conclusion: Children who have experienced neonatal GBS meningitis face numerous long-term consequences, including motor and cognitive developmental disorders, as well as hearing or vision impairments. Only one-third of the newborns in our study population showed age-appropriate, normal development in follow-up examinations.

Inhaltsverzeichnis

<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	<i>II</i>
<i>Danksagung</i>	<i>III</i>
<i>Zusammenfassung</i>	<i>IV</i>
<i>Abstract</i>	<i>VI</i>
<i>Abkürzungen und deren Erklärungen</i>	<i>IX</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>X</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>XI</i>
1 Einleitung	1
1.1 Streptokokken	1
1.1.1 Streptokokken der Gruppe B	1
1.2 Übertragungswege	4
1.2.1 Übertragung der Early-Onset-Disease	4
1.2.2 Übertragung der Late-Onset-Disease	4
1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren	7
1.3.1 Risikofaktoren	7
1.4 Klinik und Diagnostik	11
1.4.1 Zeichen einer Sepsis bei Neugeborenen	12
1.4.2 Bakterielle Meningitis bei Neugeborenen	13
1.4.3 Diagnostik	14
1.5 Management und Therapie	17
1.6 Prävention	20
1.6.1 Mütterliche Impfung	22
2 Material und Methoden	25
2.1 Studiendesign	25
2.2 Datenerhebung	25
2.3 Definition der Parameter	27
2.4 Datenauswertung	28

3	<i>Ergebnisse</i>	29
3.1	Studienpopulation.....	29
3.2	Ausgeschlossene Kinder.....	30
3.3	Mütterliche Daten	33
3.4	Basisdaten.....	35
3.5	Klinische Präsentation	38
3.6	Klinikaufenthalt.....	41
3.7	Diagnostik	43
3.8	Outcome	47
4	<i>Diskussion</i>	51
4.1	Allgemeines.....	51
4.2	Outcome	52
4.3	Limitationen.....	56
4.4	Schlussfolgerungen.....	56
5	<i>Literaturverzeichnis</i>	58

Abkürzungen und deren Erklärungen

APGAR	Apgar Score: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
BE	Base-Excess
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body-Mass-Index
CC-17	Klonaler Komplex 17
CRP	C-reaktives Protein
EOD	Early-Onset-Disease
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
GA	Gestationsalter
GBS	Gruppe-B-Streptokokken
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IAP	Intrapartale Antibiotikaprophylaxe
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
Lmb	laminin-binding-protein
LOD	Late-Onset-Disease
NapH	Nabelarterien pH-Wert
NICU	neonatal intensive care unit / neonatologische Intensivstation
PCR	polymerase chain reaction
PCT	Procalcitonin
PFC	Persistierende fetale Zirkulation
PROM	premature rupture of membrane / vorzeitiger Blasensprung
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
ULOD	Ultra-Late-Onset-Disease / Very-Late-Onset-Disease
WBC	white blood cells / weiße Blutkörperchen
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Zustandekommen der Studienpopulation unter Angabe der Gründe für eine Exklusion und des jeweiligen Prozentsatzes.</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 2: Vergleich der durchgeführten und positiven GBS-Abstriche und IAP von 48 Neugeborenen mit GBS-Sepsis versus 13 Neugeborenen mit GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik. Angabe der prozentuellen Häufigkeiten.</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 3: Graphische Veranschaulichung der absoluten jährlichen Häufigkeiten von Gruppe-B-Streptokokkensepsis sowie -meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 4: Graphische Darstellung des Outcomes von 23 Neugeborenen mit GBS-Sepsis und 9 Neugeborenen mit GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik</i>	<i>50</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Überblick über die Daten aller 45 Kinder mit Bakteriämie durch GBS im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 2: Maternale Daten von 61 Neugeborenen mit Gruppe-B-Streptokokkensepsis oder -meningitis im Zeitraum 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 3: Maternale Daten von 48 GBS-Sepsisfällen versus 13 GBS-Meningitisfällen im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 4: Basisdaten der 61 Neugeborenen mit GBS-Sepsis oder GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 5: Basisdaten von 48 Neugeborenen mit GBS-Sepsis versus 13 Neugeborenen mit GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 6: Symptome der 61 Neugeborenen mit GBS-Sepsis und -Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 7: Klinische Präsentation von 48 Neugeborenen mit GBS-Sepsis versus 13 Neugeborenen mit GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 8: Beschreibung des Klinikaufenthalts von 61 Neugeborenen mit GBS-Sepsis und GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 9: Beschreibung des Klinikaufenthaltes von 48 Neugeborenen mit GBS-Sepsis versus 13 Neugeborenen mit GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 10: Laborwerte von 61 Neugeborenen mit GBS-Sepsis und GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 11: Laborwerte von 48 Neugeborenen mit GBS-Sepsis versus 13 Neugeborenen mit GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik</i>	<i>45</i>

Tabelle 12: Entwicklung und Outcome von 61 Neugeborenen mit GBS-Sepsis und GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik 47

Tabelle 13: Entwicklung und Outcome von 48 Neugeborenen mit GBS-Sepsis versus 13 Neugeborenen mit GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik 48

1 Einleitung

1.1 Streptokokken

Streptokokken sind grampositive und Katalase-negative Kokken, die in Ketten angeordnet sind.

Sie besitzen ein spezielles C-Protein in ihrer Zellwand, anhand dessen sie bereits in den 1930er Jahren nach Lancefield in verschiedene Serogruppen eingeteilt wurden. (1) Derzeit sind die Serogruppen A-W bekannt. Serogruppe A tritt mit 85% am häufigsten, Gruppe B mit 5-10% am zweithäufigsten auf, gefolgt von den Gruppen C und D. Die übrigen Serogruppen spielen nur eine untergeordnete Rolle. Zusätzlich werden Streptokokken aufgrund ihres Hämolyseverhaltens in β - hämolysierende, vergrünende und nicht hämolysierende Streptokokken differenziert. (2, 3)

1.1.1 Streptokokken der Gruppe B

Die genaue Bezeichnung dieser Gruppe lautet „*Streptococcus agalactiae*“, in der Klinik wird jedoch meist der Begriff Gruppe-B-Streptokokken (GBS) verwendet. Es handelt sich um schnell wachsende Erreger (2), die bei einer Kultivierung auf Agarplatten aus Hammelblut eine für sie typische Vermehrung mit flachen, grauen Kolonien aufweisen. (4) Um diese Kolonien herum zeigen sie eine β -Hämolyse, worunter man eine vollständige Auflösung der Erythrozyten und dadurch einen klar durchsichtigen Hämolysehof versteht. (5)

Gruppe-B-Streptokokken kommen beim gesunden Erwachsenen hauptsächlich im Darm und im Genitalbereich vor und sind meist asymptomatisch. Bei Störungen der Immunabwehr und bei Immunsuppression können sie jedoch Wundinfektionen, Harnwegsinfekte, Sepsis oder Pneumonien auslösen. (2, 3)

Ausschlaggebend für die Virulenz der Erreger sind unter anderem ihre Polysaccharidkapsel und das Hämolysin. (2)

GBS sind bekapselte Erreger. Ihre Kapsel besteht aus Polysacchariden, die in unterschiedlichen Varianten vorkommen, und so den Erreger in die Serogruppen I-IV einteilt. Die Besonderheit dieser Kapsel liegt in ihrer antiphagozytären Wirkung. Denselben Effekt hat auch ein Bestandteil ihrer Zellwand, die C5a-Peptidase. Auch sie verhindert die Migration von Phagozyten in das betroffene Gebiet, indem sie die für die Chemotaxis verantwortliche Komplementkomponente C5a inhibiert.

Des Weiteren sondern Streptokokken B das Protein CAMP ab, das gemeinsam mit dem Hämolysin des Streptococcus aureus für eine verstärkte Hämolyse verantwortlich ist. (1, 5) β -Hämolysin ist in der Lage, durch Schädigung der Barrierefunktion des Lungenepithels die Basalmembran freizulegen und mit Hilfe des laminin-binding-proteins (lmb) der GBS die Einwanderung der Erreger in den Blutkreislauf zu ermöglichen. (1, 4)

Als besonders hypervirulent gilt der Serotyp III der Gruppe B Streptokokken, dessen Genom erstmals 2002 entschlüsselt werden konnte. (6)

Auch eine Studie aus Italien zwischen den Jahren 2015 und 2019 (7) bestätigte ebenso wie viele weitere Forschungsarbeiten weltweit die Erkenntnis, dass die meisten Infektionen durch Serogruppe III hervorgerufen werden, nämlich 57,7% der Early-Onset-Disease (EOD) und mit 93,7% fast alle Fälle der Late-Onset-Disease (LOD). Die Prädominanz dieses Typs ist auf die Eigenschaften einer einzelnen klonalen Abstammungslinie zurückzuführen, den sogenannten Klonalen Komplex 17 (CC-17). Der Grund für das Vorherrschen vor allem bei LOD ist der Tropismus des Serotyps III CC-17 für meningeale Strukturen, der durch besondere Oberflächenadhäsine und eine besonders genaue Anpassung der Virulenzfaktoren an die Meningen erreicht wird. (7, 8)

Physiologisch sorgt die Blut-Hirn-Schranke (BHS) für eine Barriere zwischen dem Hirnparenchym und dem Blutkreislauf und stellt somit eine Schutzfunktion des Gehirns vor Bakterien und Schadstoffen dar. GBS sind in der Lage, diese Barriere zu überwinden und in das Gehirn einzudringen. Dies gelingt ihnen durch zwei Mechanismen. Zum einen wurde eine Internalisierung der GBS in Endothelzellen des Gehirns beschrieben. Zum anderen hemmen sie die Bildung von Tight-Junction-Verbindungen der BHS, wodurch diese permeabel wird. (8)

Hier stellt sich die Frage, warum Neugeborene besonders anfällig für schwerwiegende Erkrankungen wie Sepsis oder Meningitis durch Streptokokken B sind, wo sie doch beim Erwachsenen nur selten Beschwerden verursachen.

CC-17-GBS, die wie zuvor erwähnt in den meisten Fällen Verursacher der Streptokokken-Meningitis sind, weisen eine deutliche bessere Adhäsion an Hirndothelzellen auf als Stämme ohne CC-17. Sie besitzen zwei spezielle Oberflächenantigene, Srr2 und HvgA, die diese bessere Bindung bedingen, wobei besonders Srr2 hierbei eine wichtige Rolle spielt.

Srr2 bindet an die Integrine $\alpha 5\beta 1$ und $\alpha v\beta 3$ in der Blut-Hirn-Schranke und fördert so die Invasion in Hirndothelzellen und die Überwindung der BHS. Die Autoren der Studie konnten zeigen, dass diese Integrine bei Neugeborenen im Vergleich zu Erwachsenen deutlich überexprimiert sind, und sahen darin den Grund für die erhöhte Neigung zur Invasivität in das ZNS in der Neonatalperiode. (8)

1.2 Übertragungswege

Als Hauptreservoir für Gruppe B Streptokokken wird der Gastrointestinaltrakt und insbesondere die Rektalregion beschrieben. Weiters kommen sie auch im Urogenitaltrakt vor (1) und können von dort ausgehend meist asymptomatische Bakteriurien verursachen. Dies ist gleichzeitig ein Marker für eine hohe GBS-Kolonisation der Mutter. (9) Vor allem bei Schwangeren scheint die Kolonisationsrate besonders hoch zu sein, nämlich doppelt so hoch wie in nicht-schwangeren Frauen. (10) Schätzungen zufolge findet man bei 10-30% der Schwangeren GBS in Abstrichen der Vaginalregion. (11, 12)

1.2.1 Übertragung der Early-Onset-Disease

Die Early-Onset Erkrankung wird vertikal, sprich von der Mutter auf das Kind übertragen und steht daher in Zusammenhang mit einer mütterlichen Infektion mit GBS. Die Übertragung kann dabei bereits vor oder mit den Wehen erfolgen. (13) Dabei aspiriert das Ungeborene die Erreger, die dann wie zuvor beschrieben die Basalmembranen der Lungenepithelzellen freilegen und so in die Lungengefäße und den Blutkreislauf gelangen. (14)

Einen weiteren Zeitpunkt für die Übertragung stellt die Geburt dar. Beim Durchtritt durch den Geburtskanal werden Bakterien eingeatmet oder sie gelangen durch Verschlucken von Vaginalsekret in die Atemwege oder den Magen-Darm-Trakt. Beide Wege führen zu einer Invasion der GBS in den Organismus. (12, 14) 30-70% der Neugeborenen von GBS positiven Müttern werden nach einer vaginalen Geburt zumindest vorübergehend ebenfalls von GBS kolonisiert. In den meisten Fällen bleibt es bei einer asymptomatischen Besiedelung, bei 1-3% der Säuglinge entwickelt sich jedoch eine schwerwiegende neonatale Erkrankung, wie eine Pneumonie oder Sepsis. (13)

1.2.2 Übertragung der Late-Onset-Disease

Die Übertragungswege der Late-Onset Erkrankung sind noch nicht gänzlich geklärt. Die Besiedelung mit GBS kann ebenfalls schon bei der Geburt geschehen oder aber

auch erst im Laufe der ersten Lebenstage und -wochen aus der Umgebung erfolgen.

Mütterliche Infektionsquellen

Auch hier spielt die Übertragung von Mensch zu Mensch eine große Rolle, wobei der größte Fokus der Forschung auf die Übertragung von Mutter zu Kind gelegt wird. Nicht vollständig geklärt ist hingegen die Rolle der fäkal-oralen Übertragung von anderen Familienmitgliedern wie Vater oder Geschwisterkindern auf das Neugeborene. (14)

Eine Studie aus den USA fand heraus, dass auch bei Kindern mit LOD 38% der Mütter eine GBS-Besiedelung aufwiesen, was die mütterliche Kolonisation auch für diese Form der Erkrankung zu einem Risikofaktor macht. (11, 14) Ähnliche Ergebnisse lieferten auch Untersuchungen aus Südafrika (9) und Italien. (15)

Trotz Gabe einer intrapartalen Antibiotikatherapie verlässt der Großteil der kolonisierten Mütter das Krankenhaus immer noch GBS positiv, womit sie eine Infektionsquelle für ihr Neugeborenes bleiben. (14, 15)

Grundsätzlich scheint die mütterliche Kolonisation für Reifgeborene ein wichtigerer Faktor zu sein, da sie mehr und engeren Kontakt zu ihren Müttern haben. Frühgeborene verbringen häufig einige Zeit im Krankenhaus und haben daher eine geringere Wahrscheinlichkeit, von ihren Müttern angesteckt zu werden. (15)

Eine weitere Infektionsquelle stellt infizierte Muttermilch dar. (11) Dabei gibt es zwei mögliche Mechanismen der Übertragung: einerseits wird vermutet, dass die Bakterien aus dem Verdauungstrakt der Mutter auch die Brust besiedeln und beim Stillen auf das Neugeborene übertragen werden. Andererseits wird eine Reinfektion diskutiert, bei der sich der Säugling bereits bei der Geburt infiziert hat, die Erreger dann über das Stillen in die Milch gelangen, und in weiterer Folge das Kind einige Zeit später erneut infizieren. (14) Die Forschung ist sich jedoch uneinig, inwiefern die GBS-Übertragung über die Muttermilch tatsächlich eine Rolle in der Genese der LOD spielt. Obwohl in einigen Fällen bis auf Muttermilch keine weitere Infektionsquelle gefunden wurde, kam eine australische Studie zu dem Ergebnis, dass Muttermilch keinen Einfluss auf die Übertragung von GBS auf das

Neugeborene hat. Daher gilt auch im Falle einer GBS-Infektion der Mutter eine Stillempfehlung, da die Vorteile der Muttermilch das Risiko einer LOD überwiegen. (14, 15)

Nicht-mütterliche Infektionsquellen

In einem Großteil der Fälle erfolgt die Übertragung über die Mutter, in einigen Fällen der LOD kann jedoch keine mütterliche Kolonisation festgestellt werden. Aufgrund der Seltenheit sind die Wege der horizontalen Übertragung noch größtenteils ungeklärt, es werden aber einige nosokomiale Infektionsquellen diskutiert. (16, 17)

Im Speziellen wird eine Ansteckung durch zu große Nähe der Kinderbetten, beziehungsweise der Kinder selbst, vermutet. Auch eine Übertragung durch infiziertes Krankenhauspersonal oder Equipment steht im Raum. Eine Studie beleuchtete 2 Fälle von LOD genauer, in denen keine Infektion über die Mutter nachgewiesen werden konnte. Im Fall von Kind 1 befand sich in enger physischer Nähe ein mit GBS infizierter Säugling, was eine horizontale Übertragung zwischen den beiden Kindern, eventuell auch über das Pflegepersonal, wahrscheinlich macht. Kind 2 befand sich in einem separaten Raum, hier wird ebenfalls eine Ansteckung über das Krankenhauspersonal oder infiziertes Equipment angenommen. (18)

Im Verdacht zur Übertragung von GBS beizutragen, stehen zusätzlich unzureichende Praktiken zur Infektionsprävention, unzureichende Desinfektion von Oberflächen und Geräten, gemeinsame Nutzung von Geräten zur Muttermilch und Milchnahrungszubereitung, schlechte Händehygiene und großes Gedränge sowie ein enges Verhältnis zwischen Pflegepersonal und Patienten. (17)

1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die geschätzte weltweite Gesamtinzidenz einer invasiven neonatalen GBS-Infektion liegt bei 0,49/1000 Lebendgeburten. Hierbei gibt es jedoch große geographische Unterschiede zu verzeichnen. (16) Die höchsten Inzidenzen finden sich mit durchschnittlich 1,12/1000 Lebendgeburten in Afrika, wobei hier Südafrika mit 2/1000 Lebendgeburten der Vorreiter ist. Die wenigsten Fälle treten mit nur 0,3/1000 Lebendgeburten in Asien auf. In den Industrieländern beträgt das Inzidenzrisiko 0,49/1000 Lebendgeburten. Die regionalen Diskrepanzen könnten auf unterschiedlich hohe Kolonisationsraten der Mütter, unterschiedliche Verteilung des hochvirulenten Serotyps III oder die Kluft in der medizinischen Versorgung und Prophylaxe zurückzuführen sein. (19)

Unterschiede gibt es auch zwischen Early-Onset- und Late-Onset-Disease. Die Inzidenz der EOD liegt bei 0,41/1000 Lebendgeburten, während die Inzidenz für die LOD 0,26/1000 Lebendgeburten beträgt. (5)

Epidemiologische Daten aus den Niederlanden, Irland und dem Vereinigten Königreich zeigen, dass die Inzidenz der invasiven GBS-Erkrankungen zunimmt. Daten aus den USA und Frankreich verzeichnen seit 2013 einen Anstieg besonders der LOD. Dies wird durch das vermehrte Vorkommen des Serotyps III, der wie zuvor beschrieben besonders häufig die LOD auslöst, erklärt. (16) Gleichzeitig sinken die Inzidenzen der EOD seit dem Einsatz der intrapartalen Antibiotikaprophylaxe, wodurch in den letzten Jahren das Verhältnis der EOD zur LOD zusätzlich immer mehr zur LOD hin verschoben wurde. (11)

Die Sterblichkeit einer invasiven GBS-Erkrankung ist selbst in Industrieländern immer noch hoch. Weltweit erliegen im Schnitt 8,4% der betroffenen Kinder ihrer Erkrankung. In Afrika ist die Rate sogar viermal so hoch wie in den entwickelten Ländern. (19) In Deutschland liegt die Sterblichkeit bei rund 4%. (11)

1.3.1 Risikofaktoren

Grundsätzlich besteht ein enger Zusammenhang zwischen der mütterlichen Kolonisation mit GBS während der Schwangerschaft und dem Auftreten einer GBS-

Infektion beim Neugeborenen. Dabei spielt die Höhe der Kolonisation eine wichtige Rolle, so ist es wahrscheinlicher, die Erreger auf das Kind zu übertragen, wenn die Besiedelung der Mutter hoch ist. (20) Ein Zeichen für eine hohe Besiedelung ist eine, oft asymptomatische, Bakteriurie mit GBS während der Schwangerschaft. Besonders wenn diese gegen Ende der Schwangerschaft auftritt, ist das Risiko einer Übertragung der Erreger auf das Kind erhöht. (21)

Da nicht alle infizierten Säuglinge eine invasive GBS-Erkrankung entwickeln, spielen noch weitere Faktoren eine Rolle, wie zum Beispiel die Virulenz des Erregers oder die individuellen Abwehrmechanismen (z.B. spezifische Antikörper) des Babys. (22) Dadurch führt auch ein niedriger Antikörperspiegel der Mutter gegen das spezifische Polysaccharid des Erregers zu einer höheren Wahrscheinlichkeit der Krankheitsentwicklung. (20)

In der Literatur werden zahlreiche verschiedene Risikofaktoren vorgeschlagen und diskutiert, bei vielen von ihnen kommen Studien jedoch durch unterschiedliche Resultate auf keinen gemeinsamen Nenner.

Besonders hinsichtlich soziodemographischer Merkmale finden sich viele kontroverse Ergebnisse. Häufige mit GBS assoziierte Risikofaktoren sind hierbei mütterliches Alter, Body-Mass-Index (BMI), Hautfarbe, Raucherstatus, Bildungsniveau, Beruf oder Einkommensklasse. Forschungen aus unterschiedlichen Ländern der Welt kommen jedoch zu teilweise widersprüchlichen und gegenteiligen Ergebnissen, sodass kein allgemeingültiger Zusammenhang zwischen diesen Merkmalen und der Wahrscheinlichkeit einer GBS-Erkrankung bei Neugeborenen angenommen werden kann. (23-25)

Ein Risikofaktor, bei dem sich die Forschung einig ist, ist die Frühgeburtlichkeit (Gestationsalter unter 37 Wochen) und ein niedriges Geburtsgewicht. (16, 22, 26) Man kann annehmen, dass das Risiko für eine GBS-Infektion mit jeder Woche steigt, die das Baby früher zur Welt kommt. Interessant ist hier das höhere Risiko besonders für eine Late-Onset-Erkrankung. Die generell erhöhte Anfälligkeit für Infektionen dieser Neugeborenen wird damit erklärt, dass diese eine noch nicht so ausgereifte Immunantwort besitzen. Durch die kürzere Schwangerschaftszeit kommt es darüber hinaus zu einer geringeren Antikörperübertragung mütterlicher

Antikörper über die Plazenta. Außerdem weisen Frühgeborene eine höhere Darmpermeabilität als Reifgeborene auf, was das Eindringen der Erreger in den Blutkreislauf erleichtert. Typischerweise längere Krankenhausaufenthalte und vermehrte Pflege durch das Krankenhauspersonal erhöhen auch die Chancen einer nosokomialen Übertragung der Streptokokken. (22) Auch die Nutzung invasiver Geräte, die für die Behandlung Frühgeborener oft notwendig sind, können die Infektionswahrscheinlichkeit erhöhen. (26)

Uneinig ist sich die Forschung hingegen, ob Mehrlingsschwangerschaften einen unabhängigen Risikofaktor darstellen. Einige Studien kommen zu dem Erkenntnis, dass es in Mehrlingsschwangerschaften vermehrt zu GBS-Erkrankungen kommt. (22) Da diese jedoch auch mit Frühgeburtslichkeit und geringem Geburtsgewicht assoziiert sind, könnten auch diese Parameter ausschlaggebend für die erhöhten Erkrankungsraten bei Mehrlingsschwangerschaften sein. (27) Ist bei Zwillingen bereits ein Säugling erkrankt, so beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass auch der zweite Zwilling eine GBS-Erkrankung entwickelt, zirka 40%. Jedoch könnte auch hier die Ursache darin zu suchen sein, dass sich die Geschwister einige Risikofaktoren, wie Frühgeburtslichkeit, Geburtsdauer und vorzeitigen Blasensprung teilen. (16)

Weitere potentielle geburtshilfliche Risikofaktoren sind mütterliches Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ während der Geburt und ein vorzeitiger Blasensprung (PROM) >18 Stunden vor der Geburt, was auf einen Zusammenhang mit intraamniotischen Infektionen hindeutet. (7, 16) Außerdem wird eine Verbindung zwischen häufigen intrapartalen vaginalen Untersuchungen und der Anwendung von invasiven Methoden bei der Geburt vermutet. (16)

Während Minkoff et al. 1982 den Kaiserschnitt als erhöhtes Risiko für GBS-Infektionen bei Neugeborenen identifiziert hatten (28), konnte eine kürzlich durchgeführte Studie dies nicht bestätigen. Eventuell könnten fortgeschrittenere Operationsmethoden, kürzere Operationszeiten, bessere Hygienebedingungen und Antibiotikaprophylaxen zu dieser Veränderung geführt haben. (24)

Des Weiteren gibt es einen Zusammenhang mit einer HIV-Infektion der Mutter zu verzeichnen, so haben Neugeborene von HIV-positiven Müttern ein erhöhtes Risiko

für invasive GBS-Erkrankungen. Dabei erhöht eine HIV-Infektion zwar nicht das mütterliche Risiko einer GBS-Kolonisation (16, 29), jedoch entwickeln Säuglinge, die HIV ausgesetzt waren, doppelt so häufig eine invasive GBS-Infektion wie Neugeborene HIV-negativer Mütter. Während das Risiko einer EOD nicht erhöht ist, macht sich der Unterschied bei den LOD stark bemerkbar: mehr als vierfach so hoch ist das Risiko für HIV-exponierte Kinder eine LOD zu entwickeln verglichen mit der nicht-exponierten Vergleichsgruppe. (29) Die Gründe hierfür sind nicht gänzlich geklärt, vermutlich verursachen jedoch die HI-Viren bereits im Uterus eine Störung in der Immunabwehr der Neugeborenen oder es werden weniger mütterliche Antikörper übertragen, was sie für eine invasive GBS-Erkrankung prädisponiert. (9)

1.4 Klinik und Diagnostik

Bei einer GBS-Erkrankung in der Neonatalperiode wird zwischen folgenden zwei Hauptformen unterschieden: der Early-Onset-Disease (EOD) und der Late-Onset-Disease (LOD). In manchen Quellen wird zusätzlich noch eine Very-Late-Onset beziehungsweise Ultra-Late-Onset-Erkrankung (ULOD) beschrieben. (16, 30)

Die Definition dieser Kategorien variiert von Autor zu Autor. Nach einigen beginnt die LOD in den ersten 6 Lebenstagen, während die LOD zwischen dem 7. und 90. Lebenstag auftritt. (16, 31) Manche Autoren setzen jedoch engere Grenzen für die Unterscheidung zwischen LOD und EOD, sie sprechen von EOD beim Auftreten einer GBS-Infektion innerhalb der ersten 72 Lebensstunden, alle Erkrankungen danach werden als LOD klassifiziert. (32, 33) Einigkeit herrscht hingegen bei der Tatsache, dass bei Early-Onset-Erkrankungen die ersten Symptome in den allermeisten Fällen bereits kurz nach der Geburt auftreten und die Kinder beinahe immer in den ersten 24-48 Lebensstunden klinisch auffällig werden. (16, 31, 34)

Die beiden Formen unterscheiden sich sowohl in ihrer Pathophysiologie als auch in ihren Symptomen und klinischen Auffälligkeiten. Grundsätzlich ist anzumerken, dass Kinder, die nur leicht erkranken und wenige bis gar keine Symptome aufweisen, häufiger eine EOD erleiden. Hingegen weisen jene mit LOD oft schwerere Symptomatik und Verläufe auf. (35)

Zu Beginn präsentieren sich EOD zumeist mit respiratorischen Problemen. Es entwickelt sich sehr schnell eine Bakteriämie, die sich im weiteren Verlauf auch als Sepsis oder Pneumonie äußern kann. Meningitiden treten jedoch selten in Erscheinung. (31) Eine deutsche Studie analysierte die Symptomatik der EOD und kam zu der Erkenntnis, dass in 80% der Early-Onset-Erkrankung eine Sepsis vorlag. Sepsis gemeinsam mit einer Meningitis trat in 13,6% auf und Meningitis allein in lediglich 2,4%. (34)

Bemerkenswerterweise zeigt sich eine Diskrepanz in der Klinik der EOD zwischen Früh- und Reifgeborenen. Frühgeborene präsentieren sich vermehrt mit Apnoe und Herz-Kreislaufproblemen und tendenziell häufiger mit gastrointestinalen Beschwerden und Fieber als Reifgeborene. (31)

Im Gegensatz dazu präsentieren sich Kinder mit LOD meistens mit Meningitis oder aber mit Bakteriämie ohne klaren Fokus. Einige Fälle von Zellulitis, Osteomyelitis, nekrotisierender Faszitis, Pneumonien und Adenitis wurden beschrieben, sind aber insgesamt selten. (16, 31) Symptomatisch auffällig werden die meisten Neugeborenen mit kardiovaskulären Problemen (34) und Fieber. (35) In einer Mehrheit der LOD-Fälle liegen darüber hinaus neurologische Symptome vor, was den Tropismus der CC17-Stämme für meningeale Strukturen beweist. (31)

Im Allgemeinen weisen Kinder mit GBS-Meningitis eine schwerere Klinik auf als jene mit GBS-Sepsis. (36) Daher ist es nicht verwunderlich, dass die LOD häufig mit Komplikationen, neurologischen Folgeschäden und einer höheren Mortalität vergesellschaftet ist. (35)

Da Very-Late-Onset-Erkrankungen nur selten auftreten, fehlen aussagekräftige Daten über ihre Entstehung und Manifestation. Bei GBS-Infektionen, die erst innerhalb des ersten Lebensjahres auftreten, liegen oft Grunderkrankungen der betroffenen Kinder vor. (30) Daher wird vermutet, dass sie womöglich mit einer verringerten Immunkompetenz zusammenhängen. (16) Grundsätzlich unterscheiden sie sich nur wenig von der LOD, ebenso sind auch die Komplikationen der Erkrankungen vergleichbar. Die ULOD kann zu Sepsis, Meningitis, Arthritis oder Harnwegsinfekten führen. Trotzdem weist die LOD einen vergleichsweise schwereren Krankheitsverlauf und mehr Todesfälle auf. (30)

1.4.1 Zeichen einer Sepsis bei Neugeborenen

Die Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin hat in ihrer Leitlinie für bakterielle Infektionen bei Neugeborenen Kriterien für die Diagnose einer Sepsis zusammengestellt. Zeichen einer Sepsis sind demnach Fieber über 38 Grad Celsius oder eine Hypothermie unter 36,5 Grad Celsius und eine Tachykardie mit über 200 Schlägen pro Minute oder Bradykardie mit unter 80 Schlägen pro Minute. Auch die Rekapillarierungszeit kann mit über 2 Sekunden verlängert sein. (33, 37) Eine unerklärbare Azidose mit einem Base-Excess (BE) von -10mmol/l und eine erstmalig aufgetretene Hyperglykämie mit Werten von über 140mg/dl sind

ebenso Symptome einer Sepsis. Ganz allgemein zeigen viele Kinder ein blasses, marmoriertes Hautkolorit mit kühlen Extremitäten, Apathie und erhöhtem Sauerstoffbedarf. Im Labor findet man meist eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) sowie von Interleukin-6 oder 8 und der IT-Quotient (Anzahl der unreifen neutrophilen Granulozyten/ Gesamtzahl der neutrophilen Granulozyten) ist größer als 0,2. (33)

Bei Frühgeborenen können die Sepsiszeichen jedoch subtiler ausgeprägt sein als bei Reifgeborenen. Sie weisen hauptsächlich eine neurologische (wie Apathie und muskulärer Hypotonus) oder respiratorische Symptomatik sowie Hyperglykämien auf. Werden solche Zeichen bemerkt, sollte ein besonderer Fokus auf das betroffene Kind gelegt und engmaschige Kontrollen des Gesundheitszustandes durchgeführt werden. (33, 35)

1.4.2 Bakterielle Meningitis bei Neugeborenen

Unter Meningitis versteht man eine Entzündung der Hirnhäute, die Pia mater, Arachnoidea und den Subarachnoidalraum betrifft. Die inflammatorischen Zellen können sich in weiterer Folge auch auf die Blutgefäße (Vaskulitis) oder die Ventrikel (Ventrikulitis) ausbreiten, oder das Innenohr schädigen. Auch das Gehirn selbst kann betroffen sein (Enzephalitis). Die bakterielle Meningitis ist nicht nur die häufigste Erkrankung des ZNS im Kindesalter, sondern auch die gefürchtetste Art der Meningitis. (16) Ausgelöst wird sie einerseits direkt durch invadierte Bakterien, oder andererseits durch deren bakterielle Produkte. Allein der Verdacht auf eine Meningitis zählt als absoluter Notfall und bedarf sofortiger Handlung, Diagnosestellung und Therapie. Unbehandelt führt sie in beinahe allen Fällen zum Tod. Selbst mit adäquater Behandlung kommt es häufig zu bleibenden Schäden, vor allem neurologischer Natur, oder Tod. (38)

In der Neonatalperiode sind Streptokokken der Gruppe B die überwiegende Ursache. Gemeinsam mit Escherichia coli sind sie für zwei Drittel aller Todesfälle der bakteriellen Meningitis verantwortlich. (39)

Oft entsteht die Meningitis auf dem Boden einer unerkannten und somit länger andauernden Sepsis. (33, 37)

Die Symptome können von Kind zu Kind stark variieren und unterscheiden sich auch nach Alter des Kindes. Eine Früherkennung ist besonders wichtig, um mögliche Komplikationen und Langzeitschäden zu verhindern. Die typischen Zeichen der meningealen Reizung wie Nackensteifigkeit, Kernig- und Brudzinski-Zeichen treten jedoch oft erst später im Verlauf auf, was die Erkennung und Diagnosestellung verzögern kann. (40) Somit sagt ihr Auftreten gleichzeitig auch einen tendenziell schwereren Verlauf voraus. (39) Erschwerend kommt außerdem hinzu, dass die klassische Trias aus Fieber, Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit oft erst ab dem Kleinkindalter ausgeprägt ist. Bei Säuglingen sind die auftretenden Symptome oft unspezifisch und weniger ausgeprägt als bei Kindern und Erwachsenen. (41) Häufig ähneln sie jenen der Sepsis. Als erster Hinweis fällt oft ein blasses, graues oder livides Hautkolorit auf, Fieber weist zu Beginn nur jedes fünfte betroffene Kind auf. Bei Neugeborenen führt schrilles Schreien, Lethargie, Nahrungsverweigerung und eine gespannte oder vorgewölbte Fontanelle zur Verdachtsdiagnose einer Meningitis. Des Weiteren können Lichtscheue, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen oder Verwirrtheit auftreten. (40)

1.4.3 Diagnostik

Angesichts der Tatsache, dass die Symptome der bakteriellen Meningitis vage und sehr ähnlich der Sepsis sind, liegt es nahe, dass spezielle Untersuchungen notwendig sind. Essentiell für die Diagnosestellung jeglicher Form der Meningitis ist eine Liquoruntersuchung. Somit stellt die Lumbalpunktion den Goldstandard in der Meningitisdiagnostik dar. (38, 39) Diese sollte prinzipiell bei jedem Verdacht auf eine Meningitis durchgeführt werden. (33) Vorsicht ist jedoch bei erhöhtem Hirndruck, Gerinnungsstörungen (Thrombozytenzahl <50000 G/l), Schockzeichen beziehungsweise kardiorespiratorischer Instabilität und Infektionen im Bereich der Punktionsstelle geboten: in diesen Fällen sollte von einer sofortigen Lumbalpunktion abgesehen werden. (41)

Mit dieser Methode gelingt nicht nur der Nachweis von Bakterien in der Hirnflüssigkeit, es ergibt sich gleichzeitig auch die Möglichkeit der Kultivierung und

Identifizierung der Erreger durch Gram-Färbung. (38) Dadurch kann im Anschluss eine angepasste antibiotische Therapie begonnen werden. (39)

Beurteilt wird der Liquor bereits makroskopisch und es wird auf Trübungen und Farbe des Liquors geachtet. Ein trüber Liquor spricht für eine bakterielle Meningitis. Analysiert werden danach Zellzahl und Zelldifferenzierung, Eiweiß- und Glukosegehalt, sowie die Laktatkonzentration. Eine erhöhte Zellzahl, insbesondere vermehrt weiße Blutkörperchen, ein Proteingehalt $>1000\text{mg/l}$ (37, 40), Laktat $>3,5\text{mmol/l}$ und Glukose $<30\text{mg/dl}$ sind typische Befunde einer bakteriellen Meningitis. (41)

Es ist jedoch wichtig, die Befunde der Liquoranalyse immer in Zusammenschau mit dem klinischen Bild zu interpretieren. Einige Fälle weisen einen zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion noch klaren und unauffälligen Liquor auf. Das kann einerseits in der Frühphase der Meningitis der Fall sein, andererseits aber auch bei bereits erfolgter antibiotischer Anbehandlung des Kindes. (38, 40) Vor einer Lumbalpunktion oder Antibiotikagabe bei Meningitisverdacht sollte immer eine Blutkultur angelegt werden, wobei im Falle eines klaren Liquors diese dann zur Identifizierung des Erregers herangezogen werden kann. (41)

All diese Methoden benötigen jedoch das Anlegen einer Kultur, was zeitaufwändig ist. Benötigt man die Diagnose schneller, können noch andere Verfahren angewandt werden, auf die zudem auch bei bereits stattgehabter Antibiotikagabe und geringer Keimdichte zurückgegriffen werden kann. Vor allem die PCR hat sich als gute Methode etabliert, um Erreger auch bei geringer Keimdichte zu identifizieren. (39) Zudem vergehen im Durchschnitt von der DNA-Extraktion bis zum fertigen Ergebnis nur 1,5 Stunden, was sie im klinischen Alltag zusätzlich attraktiv macht. (38)

Auch Abstriche von Haut und Schleimhäuten werden manchmal durchgeführt. Sind diese positiv auf GBS, heißt das jedoch noch nicht zwingend, dass eine GBS-Sepsis oder -Infektion vorliegt. Eventuell handelt es sich lediglich um eine Besiedelung des Neugeborenen mit den Erregern oder um eine Kontamination durch infiziertes Fruchtwasser oder Vaginalsekret. Daher sollte mit diesen Befunden alleine noch keine Diagnose einer GBS-Sepsis gestellt werden. (42)

Neben der Abnahme von Blutkulturen ist auch die Interpretation des Blutbildes für die Diagnosestellung essentiell. Besonders die Bestimmung von CRP, Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8) und Procalcitonin (PCT) ist von Bedeutung. Weiters sollte ein Differentialblutbild durchgeführt werden, mit besonderem Fokus auf dem I/T-Quotienten. (33, 37) Diese Laboruntersuchungen helfen auch Neugeborene mit bakteriellen Infektionen frühzeitig zu erkennen und sie von jenen abzugrenzen, bei denen die auftretenden Symptome auf eine Anpassungsstörung zurückzuführen sind. (33) Das CRP steigt jedoch erst 12-24 Stunden nach Infektion an und hinkt dadurch dem Krankheitsverlauf etwas hinterher, weshalb es zur frühen Erkennung einer Infektion sinnvoll ist, auch Procalcitonin zu bestimmen. (41) Da die Konzentration von PCT gleichzeitig aber in den ersten Lebenstagen natürlicherweise großen Schwankungen unterliegen kann, bietet sich auch die Messung von Interleukin-6 und -8 an. Diese steigen sogar noch etwas rascher als PCT an und repräsentieren somit das Infektionsgeschehen am genauesten. (37) Einen weiteren hilfreichen Punkt in der Diagnostik einer bakteriellen Infektion stellt das Differentialblutbild dar. Leukozytose, Neutrophilie und eine Linksverschiebung sind typische Befunde. (41, 42) Eine Linksverschiebung kann mit dem I/T-Quotienten ermittelt werden. Dieser drückt das Verhältnis von unreifen zu reifen neutrophilen Granulozyten aus. Beträgt er unter 0,2, macht das eine Infektion weitestgehend unwahrscheinlich. Auch dieser Wert weist nach der Geburt noch Schwankungen und eine somit geringe Spezifität auf. (33) Eine Thrombozytopenie ist möglicherweise ein Zeichen einer Verbrauchskoagulopathie. Daher sollte in diesen Fällen auch eine Überprüfung der Gerinnung durchgeführt werden. (42)

1.5 Management und Therapie

Bereits bei Verdacht auf Vorliegen einer bakteriellen Meningitis sollte umgehend mit einer antibiotischen Therapie begonnen werden (16, 43). Einige Studien haben gezeigt, dass ein verzögerter Therapiebeginn mit einer höheren Mortalität in Zusammenhang steht. Häufig kommt es zu Verzögerungen aufgrund diagnostischer Maßnahmen wie Bildgebung oder Lumbalpunktion. Daher sollte noch vor Abschluss der genauen Diagnostik mit der Therapie begonnen werden. Im Idealfall soll zwischen dem Eintreffen im Krankenhaus beziehungsweise dem Entdecken der klinischen Auffälligkeiten und der ersten Gabe des Antibiotikums keine ganze Stunde vergehen. (44)

Diese initial begonnene Antibiotikatherapie sollte ein möglichst breites Spektrum an Erregern abdecken. Berücksichtigt werden müssen alle Erreger, die in der jeweiligen Gegend häufig auftreten und somit als Ursache für die Infektion in Frage kommen. Auch etwaiges Wissen über Resistenzbildungen in der Region muss beachtet werden. (42) Grundsätzlich hat sich die Verwendung von Ampicillin in einer Dosierung von 100mg/kg Körpergewicht intravenös alle 8 Stunden hierfür bewährt. (16) Auch eine Kombination von Cephalosporinen der dritten Generation mit einem Aminoglykosid kann verwendet werden. (42) Besteht die Vermutung einer Meningitis, sollen die Präparate in höheren Dosierungen verabreicht werden. (45) Außerdem sollte darauf geachtet werden, dass das eingesetzte Antibiotikum gut liquorgängig ist. Positiv auf den Behandlungseffekt wirkt sich aus, dass entzündete Meningen leichter durchgängig für Antibiotika sind. (46)

Sobald das Ergebnis der PCR oder der Blutkultur vorliegt, kann die Therapie speziell auf GBS umgestellt werden. GBS sind grundsätzlich auf beinahe alle β -Laktam-Antibiotika sensibel. Dazu zählen unter anderem Penicilline und Cephalosporine, wobei die Therapie der Wahl die Gabe von Penicillin ist. (16, 47) Der Wirkstoff hat in vitro das engste Spektrum und die größte Aktivität gegen GBS gezeigt. (16)

Einige Studien empfehlen bei einer GBS-Infektion die zusätzliche Gabe eines Aminoglykosids. Dieses besitzt eine höhere Liquorgängigkeit und somit eine höhere

Liquorclearance und die gemeinsame Verwendung der beiden Präparate verstärkt bewiesenermaßen deren Wirkung. (42, 43)

Auch andere Penicilline, wie zum Beispiel Ampicillin, können verwendet werden, ebenso sind Cephalosporine grundsätzlich wirksam. Ausnahmen stellen hierbei Cefoxitin und Ceftibuten dar. Darüber hinaus sind bis zu 21% der GBS gegen Erythromycin und 4-15% gegen Clindamycin resistent. (42)

Erst kürzlich wurde eine multiresistente Untervariante des CC-17-Stammes entdeckt, der GBS Typ III MDR CC-17 Subklon. Dieser Subklon besitzt Resistenzen gegen Tetrazykline, Makrolide und Linkosamide sowie eine hohe Resistenz gegen Aminoglykoside. (7) Es wurde auch eine Gruppe von B-Streptokokken identifiziert, die aufgrund einer Mutation in den Penicillin-bindenden Proteinen eine Resistenz gegen β -Laktam-Antibiotika entwickelt hat. (47) Trotz dieser Einzelberichte bleiben β -Laktam-Antibiotika die Therapie erster Wahl. (45)

Die grundsätzliche Behandlungsdauer bei einer Bakteriämie ohne Fokus beträgt 10 Tage. (47) Bei einer unkomplizierten Meningitis sollte die Therapie über 14 Tage erfolgen. Treten zusätzliche Befunde auf, die den Verlauf verkomplizieren, ist eine Gabe über mindestens 21 Tage notwendig. Hierzu zählen zum Beispiel eine Ventrikulitis, Hirnabszesse, Sinusvenenthrombosen oder ein subdurales Empyem. (48)

Zusätzlich zur Antibiotikatherapie können auch Kortikosteroide, allen voran Dexamethason, eine weitere Möglichkeit der Therapie darstellen. Die antiinflammatorischen Medikamente sollen helfen, Entzündungen zu minimieren und so das Outcome zu verbessern und die Sterblichkeit zu reduzieren. (16) Bisherige Studien zeigen gute Ergebnisse vor allem in der Verminderung neurologischer Komplikationen. Insbesondere Hörverluste konnten in einigen Studien minimiert werden, wenn die Applikation bereits vor der ersten Antibiotikagabe erfolgte. (46) Jedoch bezogen sich die Studien hauptsächlich auf durch *Haemophilus influenzae* ausgelöste Meningitiden. Außerdem waren Kinder unter 1 Monat von den Untersuchungen ausgeschlossen, wodurch der Einfluss der Medikamente auf Neugeborene noch nicht ausreichend erforscht ist. Lediglich eine Studie aus Jordanien konnte im Versuch an Säuglingen keine signifikante

Besserung des Outcomes feststellen. Daher wird derzeit empfohlen, Kinder unter drei Monaten nicht mit Kortikosteroiden zu therapieren. (43)

Lebensbedrohliche Komplikationen wie septischer Schock, Atemstörungen, zerebrale Infarkte und Krampfanfälle treten vor allem in den ersten Tagen der Erkrankung auf. Daher sollten Neugeborene besonders bei kritischen Verläufen möglichst zeitnah auf eine Intensivstation transferiert werden. Dort kann eine bessere Kontrolle der Vitalfunktionen, des kardiorespiratorischen Status sowie von Krampfanfällen gewährleistet werden. (48) Zusätzlich kann durch vermehrte neurologische Kontrollen, insbesondere mit Fokus auf Zeichen einer Hirndrucksteigerung, die Komplikationsrate verbessert werden. (16)

Eine zweite Lumbalpunktion zur Kontrolle des Therapieansprechens kann nach 24 bis 48 Stunden durchgeführt werden. Diese ist jedoch nur bei komplizierten Verläufen, persistierenden neurologischen Defiziten oder fokalen Auffälligkeiten indiziert. (11, 47)

Eine routinemäßige Gabe von polyvalenten intravenösen Immunglobulinen (IVIg) zeigt keine positive Auswirkung auf die Mortalität oder Morbidität. Allerdings können insbesondere bei der LOD GBS-spezifische IVIg eingesetzt werden. (45) Diese führen zu erhöhten IgG-Antikörperspiegeln der Neugeborenen und verstärken die Opsonisierung, wodurch es zu einer effektiveren Phagozytose kommt. Jedoch sprechen nicht alle GBS-Stämme gleichermaßen auf die Immunglobuline an. (49) Dennoch scheiden sich auch bei dieser Therapiemöglichkeit die Meinungen bezüglich der Wirksamkeit und es bedarf noch weiterer Forschung, um eine allgemein gültige Empfehlung aussprechen zu können. (11)

1.6 Prävention

Generell variieren Präventionsstrategien je nach Organisation und nach regionalen Unterschieden in der GBS-Prävalenz. (50) Die WHO empfiehlt derzeit eine intrapartale, intravenöse Antibiotikaprofylaxe (IAP) für Schwangere, die mit GBS kolonisiert sind. Das Ziel dieses Präventionsansatzes ist primär ein Sinken der EOD-Raten zu erreichen. (51) Es haben sich zwei Möglichkeiten etabliert, um Frauen für die IAP zu identifizieren: Einerseits durch ein antenatales Screening auf GBS und andererseits durch die Berücksichtigung diverser Risikofaktoren für eine Infektion, also ein risikobasiertes Vorgehen. (52, 53)

Die von der „American Academy of Pediatrics“ und dem „American College of Obstetricians and Gynecologists“ 2019 und 2020 veröffentlichten Richtlinien ersetzen die bis dahin gültigen des „Centers for Disease Control and Prevention“. (54) Demnach ist ein systematisches Screening aller Schwangeren in der 36. oder 37. Schwangerschaftswoche die beste Methode und somit der Goldstandard, um kolonisierte Gebärende zu erkennen. Es hat sich herausgestellt, dass GBS Kulturen besonders innerhalb von fünf Wochen vor der Geburt eine hohe Aussagekraft über den voraussichtlichen Besiedelungsstatus bei Geburt besitzen. Diese Aussagekraft nimmt jedoch stark ab, wenn die Testung mehr als fünf Wochen vor der Geburt stattfindet. (55) Aufgrund dessen wurde der optimale Zeitpunkt des Screenings von der 35. Schwangerschaftswoche nach hinten verlegt. (54) Für das Screening wird zunächst eine Probe aus der Vagina entnommen und anschließend mit demselben Abstrich aus dem Rektum. Dieses Vorgehen erhöht die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Kulturausbeute. Schwangere mit positivem Abstrich sollten während der Geburt eine IAP erhalten. (55) Diese Methode ist vor allem in Regionen mit hohen GBS-Inzidenzen zu empfehlen. (50) Da sie jedoch auch aufwändiger und teurer ist, ist die breite Umsetzung des Screenings vor allem in ärmeren und ressourcenbeschränkten Regionen kaum möglich. In den westlichen Ländern hingegen konnte durch diese Strategie die Inzidenz der EOD um 80% gesenkt werden. (52, 56)

Vom Screening ausgenommen sind Frauen, die während ihrer aktuellen Schwangerschaft eine GBS-Bakteriurie aufwiesen oder in einer früheren

Schwangerschaft ein GBS-positives Baby hatten. In diesen Situationen ist unabhängig vom Ergebnis eines potenziellen Tests eine IAP auf jeden Fall indiziert. (55)

Ist ein mikrobielles Screening nicht möglich, wird anhand bestimmter Risikofaktoren abgeschätzt, ob eine Antibiotikaphylaxe durchgeführt werden sollte. Zu den typischen Risikofaktoren zählt ein früher vorzeitiger Blasensprung, ein Blasensprung über 18 Stunden vor der Geburt, mütterliches Fieber kurz vor oder während der Geburt und übelriechendes Fruchtwasser. (53, 55) In Gebieten mit niedrigen GBS-Raten ist dieses Vorgehen ratsam. Außerdem wird es aufgrund der geringeren Kosten und Ressourcen vor allem in ärmeren Ländern praktiziert. (50) Der Nachteil dieser Methode liegt darin, dass die berücksichtigten Parameter nur sehr unspezifisch für das Vorliegen einer Infektion sind und ein enges Monitoring und Assessment notwendig ist, um die Faktoren korrekt zu erfassen. Ansonsten ist die Sensitivität nur gering. (52)

Das Präparat der Wahl für die IAP ist auch hier Penicillin G, alternativ kann ebenfalls Ampicillin verwendet werden. Bei Patientinnen mit Penicillinallergie hat sich die Gabe von Vancomycin oder Clindamycin bewährt. (54) Bei letzterem besteht jedoch die Gefahr einer Resistenz des GBS-Stammes. Des Weiteren hat weder die orale noch die intramuskuläre Applikation so gute Resultate erzielt wie die intravenöse Gabe, weshalb diese auf jeden Fall zu bevorzugen ist. (55) Idealerweise sollte die Prophylaxe außerdem mindestens über vier Stunden vor der Geburt verabreicht werden, um ausreichend hohe Wirkspiegel sowohl im Fruchtwasser als auch im Serum des Fetus zu erzielen. In einer Studie zeigte sich jedoch bereits nach zwei Stunden eine deutliche Reduktion der Erreger im Vaginalbereich und eine geringere Infektionsrate bei den Neugeborenen. Daher sollten benötigte geburtshilfliche Maßnahmen auch bei Vorliegen einer mütterlichen GBS-Infektion und einer IAP-Dauer von voraussichtlich weniger als vier Stunden nicht hinausgezögert werden. (57)

Neben diesen etablierten Methoden zur Prävention einer Übertragung auf die Neugeborenen existieren auch zahlreiche alternative Ansätze zur Senkung des Infektionsrisikos. Einen davon stellt die perinatale vaginale Desinfektion mit

Chlorhexidin dar. Es zeigte sich jedoch kein positiver Effekt auf die Sepsisrate bei Säuglingen. (58)

Ein weiterer Ansatz ist der Einsatz von Probiotika. Dabei handelt es sich um lebende Mikroorganismen, die in ausreichender Dosierung dem Menschen gesundheitliche Vorteile bringen können, insbesondere an Schleimhautoberflächen wie der Vagina. (59) In der Frauengesundheit werden vor allem Laktobazillen eingesetzt. Sie tragen zu einem gesunden vaginalen Mikrobiom bei, indem sie Milchsäure sezernieren und mit den Erregern um Nährstoffe und Rezeptorplätze konkurrieren. (60)

Es liegen bisher unterschiedliche Studienergebnisse zur Wirksamkeit vor. Einigen Beobachtungen zufolge weisen jedoch Frauen mit einer höheren Konzentration von Laktobazillen weniger kolonienbildende Einheiten von GBS auf. In sechs klinischen Studien konnte mittlerweile ein positiver Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer negativen GBS-Kultur nachgewiesen werden. (50) Dieser Ansatz bedarf jedoch noch weiterer Forschung, könnte aber in Zukunft eine wichtige Rolle in der Prävention der EOD spielen.

1.6.1 Mütterliche Impfung

Derzeit wird eine Impfung gegen GBS als die optimale Strategie zur Verhinderung einer mütterlichen GBS-Besiedelung und somit neonataler Erkrankungen angesehen. Wie bereits erwähnt, ist, oft aus Kostengründen, nicht in allen Regionen der Welt Zugang zu adäquater Antibiotikaprophylaxe gewährleistet. Gleichzeitig könnte ein weiter Einsatz der IAP negativ zur weltweiten Resistenzbildung gegen Antibiotika beitragen. (61) Außerdem wird ein so früher Kontakt der Säuglinge mit Antibiotika als potentielle Ursache für geringere Stabilität und Vielfalt des gastrointestinalen Mikrobioms diskutiert. (32)

Forschungen zu einem Impfstoff gegen GBS laufen schon seit den 1990er-Jahren. Der große Erfolg der Prävention durch die IAP hat jedoch die Weiterentwicklung eines Impfstoffes verzögert. Dieser könnte sowohl die früh einsetzende Variante als auch zu einem gewissen Teil die spät einsetzende Erkrankung verhindern. Während IAP keinen Schutz vor LOD bietet, wäre eine Präventionsstrategie

besonders in dieser Gruppe besonders wichtig, da die meisten Fälle von Meningitis bei diesen Kindern auftreten (56).

Bereits 1976 erkannten Baker und Kasper, dass ein geringer mütterlicher Antikörper-Titer mit einer invasiven GBS-Erkrankung der Neugeborenen in Zusammenhang steht. (62) Seither berichteten zahlreiche Studien von einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer GBS-Infektion, wenn höhere Spiegel an Antikörpern gegen das GBS-Kapselpolysaccharid oder Oberflächenantigene vorhanden sind. Es wurden bereits mehrere Grenzwerte für die Konzentration mütterlicher Antikörper vorgeschlagen, bei denen in einem hohen Prozentsatz von Neugeborenen der Ausbruch einer GBS-Erkrankung verhindert werden kann. Diese unterscheiden sich jedoch je nach vorliegendem GBS-Stamm. (52)

Bei den meisten der derzeit entwickelten Impfstoffe handelt es sich um Polysaccharid-Konjugatimpfstoffe. (63) Bisher wurden mono-, bi-, und trivalente GBS-Impfstoffe getestet. Diese richteten sich gegen die häufigsten GBS-Stämme, inkludierten jedoch nicht den Stamm IV, der in letzter Zeit immer häufiger anzutreffen ist. (64) Daher befindet sich nun neben jenem trivalenten Impfstoff gegen die Stämme Ia, Ib und III auch ein hexavalenter Impfstoff in Entwicklung, der zusätzlich noch die Stämme II, IV und V abdecken soll. Außerdem wird auch an einem rekombinanten Proteinimpfstoff geforscht. Beide Varianten bieten einen Schutz gegen mehrere Stämme der GBS und sind auch bei Schwangeren sicher einzusetzen. (63) Im Plan der WHO „Defeating meningitis by 2030“ ist das Ziel verfasst, bis 2026 zumindest einen leistbaren Impfstoff gegen GBS zu lizenzieren und für die mütterliche Immunisierung zuzulassen. Bis 2030 soll er dann in mindestens zehn Ländern eingeführt worden sein, um den Plan zu erfüllen. (65)

Bei der GBS-Immunisierung wird eine einmalige Impfung empfohlen, die entweder im zweiten oder dritten Trimester verabreicht werden sollte. Dies erfolgt am besten im Rahmen der routinemäßigen Vorsorgeuntersuchungen. Im Falle einer HIV-Infektion der Frau können eine Adaptation und höhere Dosen erforderlich sein. (63) In einer Studie an Nicht-Schwangeren und Männern wurde bereits eine Woche nach erfolgter Impfung ein rasanter Anstieg der IgG-Antikörper gegen GBS gemessen, der nach zwei Wochen seinen Höhepunkt erreichte und bis zu einem Monat nach

der Impfung anhielt. Nach drei Monaten begannen die Antikörperspiegel wieder langsam zu sinken, jedoch blieben sie bis zu sechs Monate danach erhöht. Durch diese Erkenntnis wird auch ein 3-monatiger Schutz der Neugeborenen vermutet, der auf diese Weise auch eine LOD verhindern kann. (64) Die Kinetik des Impfstoffes bei Schwangeren ist vergleichbar mit jener bei Nicht-Schwangeren, auch hier wurden noch sechs Monate nach Verabreichung erhöhte Antikörperspiegel gemessen. (61)

Der Impfstoff zeigt eine gute Verträglichkeit. Als Nebenwirkungen wurden lediglich leichte Reaktionen und Schmerzen an der Einstichstelle berichtet. (64)

Schätzungen zufolge hätten im Jahr 2015 durch eine Impfung mit 80-prozentiger Wirksamkeit und einer Abdeckung von 90% der Erreger 229 000 Fälle von GBS bei Kindern und Müttern sowie 41 000 Totgeburten und 67 000 Todesfälle bei Kindern verhindert werden können. Im Gegensatz dazu konnten durch die IAP 29 000 Fälle einer EOD und 3000 Todesfälle durch GBS bei Kindern abgewandt werden. (66)

Durch das Vorhandensein zweier Impfstoffe mit unterschiedlichen Ansätzen in den Endstadien der Entwicklung sieht die Einhaltung des WHO-Plans derzeit vielversprechend aus. (63)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse unter Verwendung von Patientendaten aus OpenMedocs. Es wurden alle Neugeborenen und Säuglinge, unabhängig des Geschlechts, bis inklusive 3 Monate eingeschlossen, die die Einschlusskriterien erfüllten. Die Neugeborenen müssen zwischen Jänner 2003 und September 2022 an der Grazer Kinderklinik mit einer Sepsis oder Meningitis durch Gruppe B Streptokokken diagnostiziert worden sein. Die Mindestdauer der Nachbeobachtung musste 6 Monate betragen. Es wurden sowohl Frühgeborene (<37 SSW) als auch Reifgeborene (37-43 SSW) erfasst. Vor der Erhebung der Daten wurde die Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK Nr. 35 268 ex 22/23) genehmigt.

2.2 Datenerhebung

Mit Hilfe des Medizinischen Datenmanagements (MDM) der Medizinischen Universität Graz wurden alle Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Gruppe-B-Streptokokkeninfektion bzw. –sepsis oder –meningitis im Studienzeitraum in pseudonymisierter Form erfasst. Im elektronischen Patientendatensystem OpenMedocs wurden alle klinischen und für die Studie relevanten Daten erhoben.

Diese wurden mittels MS-Excel ausgewertet. Als Quelle hierfür dienten wiederum Aufnahmeberichte, Dekurse, Arztbriefe, Laborbefunde und Dokumente der Entwicklungsdiagnostik aus OpenMedocs.

An mütterlichen Parametern interessierten uns besonders das Alter der Mutter in Jahren, die Abnahme eines GBS-Abstriches in der Schwangerschaft, eine eventuelle Antibiotikagabe intrapartal, ein vorzeitiger Blasensprung mit Angabe des Zeitpunkts in Stunden vor der Geburt, eine Chorioamnionitis, der Geburtsmodus und das Vorliegen einer Ein- oder Mehrlingsschwangerschaft.

Bei allen Kindern wurde das Geburtsdatum, das Geburtsgewicht in Gramm, das Gestationsalter in Wochen mit Unterteilung in Frühgeborene und Reifgeborene, der APGAR-Score nach 1min/5min/10min und der NapH dokumentiert.

Weiter wollten wir wissen, wie sich die betroffenen Kinder klinisch präsentierten. Dafür dokumentierten wir die Symptome bombierte/gespannte Fontanelle, Krampfanfälle, Meningismus, Lethargie, Fieber inklusive höchster gemessener Temperatur, Trinkschwäche, verlängerte Recap-Zeit (>2 Sekunden), Berührungsempfindlichkeit, Schreckhaftigkeit, Tachypnoe, interkostale Einziehungen, Blässe und Zehenspreizen.

Es wurden Early-Onset-Diseases (Symptombeginn <72h nach der Geburt) von Late-Onset-Diseases (Symptombeginn >72h nach der Geburt) unterschieden und der Tag der erstmaligen klinischen Auffälligkeiten sowie der Tag der Aufnahme dokumentiert. Weitere relevante Parameter für die Beschreibung des Klinikaufenthalts stellten die Hospitalisierungsdauer in Tagen, die Aufnahme auf die Intensivstation, die Notwendigkeit einer Beatmung und Antibiotikagabe jeweils mit Angabe der Dauer in Tagen, die Gabe eines Kortikosteroids, einer Kreislaufunterstützung und etwaige Komplikationen während des Aufenthalts sowie der Tod des Patienten dar.

Laborchemisch erhoben wir die maximale Leukozytenzahl im Rahmen der Erkrankung, bei Vorlage einer Leukopenie die geringste Leukozytenzahl, den höchsten CRP und PCT-Wert.

Falls eine Lumbalpunktion durchgeführt wurde, dokumentierten wir auch die Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) und die Höhe des Eiweißwertes im Liquor. Auch die Art des Streptokokken B Nachweis wurde vermerkt (Nachweis aus Liquor, in der Blutkultur, im Harn, Abstrich aus Rachen, Nabel oder Ohr, in der Muttermilch, im Stuhl oder im Cervixabstrich der Mutter).

Für das Outcome der Neugeborenen suchten wir in den entwicklungsdiagnostischen Dokumenten nach Informationen zur Entwicklung und eventuellen Entwicklungsrückständen in Motorik und Kognition, Zerebralparese, Blindheit oder Taubheit, Sprachentwicklungsverzögerung und psychischen Auffälligkeiten. Des Weiteren wurde auch der Zeitpunkt des letzten Follow-ups in Monaten angegeben.

2.3 Definition der Parameter

Gestationsalter (GA): das GA wird in abgeschlossenen Wochen angegeben. Ein GA von beispielsweise 39+2 Wochen wird als 39 Wochen geführt.

Frühgeborene: als Frühgeborene werden alle Neugeborenen bezeichnet, die vor 37 +0 Schwangerschaftswochen (+ Tage) zur Welt gekommen sind.

Reifgeborene: als Reifgeborene werden alle Neugeborenen bezeichnet, die zwischen 37 und 43 Schwangerschaftswochen zur Welt gekommen sind.

Nabelschnur-pH-Wert (NapH): als physiologisch gelten Werte über 7,2. Bei Werten darunter handelt es sich um eine Azidose.

Chorioamnionitis: bakterielle Entzündung der Dezidua, des Amnions und eventuell auch des Fötus während der Schwangerschaft.

Vorzeitiger Blasensprung (PROM): der vorzeitige Blasensprung ist in dieser Studie definiert als Blasensprung >18 Stunden vor der Geburt.

Fieber: als Fieber wurden alle gemessenen Körpertemperaturen von >38°C gewertet.

Early-Onset-Disease (EOD): um eine EOD handelt es sich, wenn die Symptomatik <72 Stunden nach der Geburt begonnen hat.

Late-Onset-Disease (LOD): um eine LOD handelt es sich, wenn die Symptomatik erst nach 72 Stunden nach der Geburt begonnen hat.

Leukozytenzahl: Normwerte befinden sich im Bereich von 5-15G/l, Werte darunter gelten als Leukopenie (in den ersten 3 LT < 6000), Werte über 30 G/l werden als Leukozytose definiert. (67)

C-reaktives Protein (CRP): Normwert <10mg/dl

Procalcitonin (PCT): entsprechend dem Nomogramm nach Chiesa (68)

White blood cells (WBC) im Liquor: Leukozyten per μ L

Eiweiß im Liquor: >150mg%

Nachweis von Gruppe B Streptokokken: mittels Schnelltest oder PCR aus Blutkulturen, Liquor, Harn, Abstrichen aus Rachen, Ohr und Haut, Muttermilch, Stuhl oder Cervixabstrich der Mutter.

Bakteriämie: bakterielle Infektion mit erhöhtem CRP-Wert (über 10 mg/L) und kaum klinischen Auffälligkeiten mit oder ohne Nachweis der Erreger im Blutkreislauf

Sepsis: durch unzureichende Immunantwort auf eine Infektion ausgelöste, potenziell lebensbedrohliche Organdysfunktion. Goldstandard zur Diagnosestellung stellt die Gewinnung einer positiven Blutkultur dar, die jedoch in einigen Fällen negativ ausfällt. Die Neugeborenen werden klinisch häufig durch unspezifische Symptome wie Atemprobleme, Temperaturinstabilität und Lethargie auffällig. Laborchemisch wird die Diagnose einer Sepsis durch erhöhte Spiegel des CRP, IL-6 und IL-8, der Leukozyten oder eine erhöhte IT-Ratio unterstützt. (69)

Bakterielle Meningitis: Entzündung der Hirnhäute aufgrund einer bakteriellen Infektion. Die Diagnosestellung erfolgt aufgrund typischer Symptome, die auf eine meningeale Beteiligung hinweisen, oder durch den Nachweis des Erregers im Liquor. Zu den typischen Symptomen bei Neugeborenen zählen schrilles Schreien, Lethargie, Nahrungsverweigerung und eine gespannte oder vorgewölbte Fontanelle. Häufig treten auch Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen auf. (40)

2.4 Datenauswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik in den Programmen Microsoft Excel und SPSS Statistics.

Für numerische Werte wurden -abhängig von der Verteilung- Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane und Quartile berechnet. Kategorische Daten wurde als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Zur Darstellung von Häufigkeitsverteilungen wurden die Inzidenzraten der Frühgeborenen (bis 36+6 SSW) mit jenen der Reifgeborenen (37-43 SSW) verglichen, je nach statistischer Eignung mit Mann-Whitney-U-Test oder Fisher Exakt Test. Das Signifikanzniveau betrug 0,05.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Mit Hilfe des Medizinischen Datenmanagements (MDM) wurden insgesamt 176 Kinder identifiziert und in die Studie eingeschlossen. Nach Einsicht in die elektronische Patientengeschichte konnten 16 Neugeborene mit Meningitis durch Gruppe-B-Streptokokken und 48 Neugeborene mit Sepsis durch Gruppe-B-Streptokokken erfasst werden. Drei der Meningitisfälle waren jedoch doppelt erfasst, sodass wir letztendlich mit insgesamt 13 Fällen von Meningitis durch GBS verblieben.

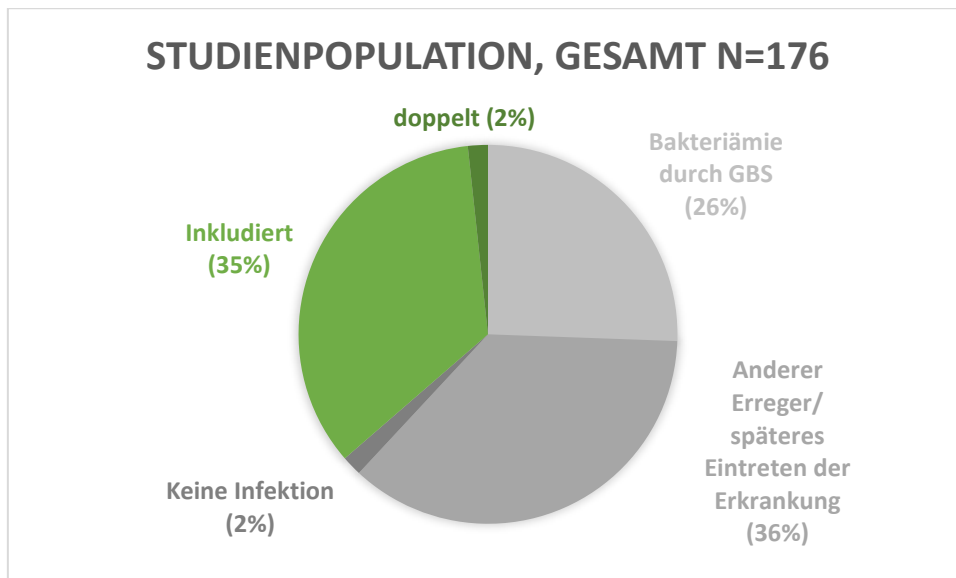
Bei 45 Kindern lag lediglich eine Bakteriämie durch GBS ohne Sepsis oder Meningitis vor, weshalb sie aus der Studie ausgeschlossen wurden. 64 Weitere wurden exkludiert, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten: Entweder trat die Erkrankung erst nach dem dritten Lebensmonat auf oder sie wurde durch einen anderen Erreger als GBS ausgelöst. Bei 3 Kindern wurde überhaupt keine Infektion festgestellt, weshalb auch diese aus der Datenauswertung ausgeschlossen wurden.

Im Studienzeitraum fanden wir an der Grazer Kinderklinik insgesamt 109 Fälle von Bakteriämie, Sepsis und Meningitis durch Gruppe-B-Streptokokken in den ersten drei Lebensmonaten. Bei 176000 Geburten im Einzugsgebiet der Grazer Kinderklinik im Studienzeitraum (8800/Jahr) sind das 0,6‰. Invasive GBS-Erkrankungen betrafen 0,3 von 1000 Geburten (0,3‰).

45 davon hatten eine Bakteriämie durch die Erreger wobei bei 4 Kindern ein Nachweis in der Blutkultur gelang, 48 Neugeborene erlitten eine Sepsis und 13 eine Meningitis.

Abbildung 1 veranschaulicht das Zustandekommen der Studienpopulation unter Angabe der Gründe für einen Studienausschluss und des jeweiligen Prozentsatzes.

Abbildung 1: Zustandekommen der Studienpopulation unter Angabe der Gründe für eine Exklusion und des jeweiligen Prozentsatzes.



3.2 Ausgeschlossene Kinder

45 Kinder wurden ausgeschlossen, da weder eine Sepsis noch eine Meningitis durch GBS vorlag. Sie wiesen, zumeist nach positivem antepartalem GBS-Abstrich der Mutter, Zeichen einer Infektion auf, es konnte jedoch kein Nachweis des Erregers erbracht werden. Lediglich bei vier Kindern konnte der Erreger im Blut oder Nabelschnurblut nachgewiesen werden. In Tabelle 1 werden ausgewählte Daten dieser Kinder und deren Klinikaufenthalte dargestellt.

Auffallend ist der hohe Anteil der Mütter, bei denen während der Schwangerschaft ein Test auf GBS durchgeführt wurde (84%). Bei allen fiel das Ergebnis des Screenings positiv aus. Jedoch erhielten nur 15 Frauen (33%) eine IAP.

Die Neugeborenen präsentierten sich im Schnitt schon am ersten Lebenstag mit klinischen Auffälligkeiten. Dazu zählten vor allem Tachypnoe (29%), interkostale Einziehungen (36%) und Blässe (24%). Bei 5 Kindern (11%) kam es zu Komplikationen während des Krankenhausaufenthalts, kein Kind verstarb.

Tabelle 1: Überblick über die Daten aller 45 Kinder mit Bakteriämie durch GBS im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik

Parameter	Wert
Reifgeborene	31 (69)
Frühgeborene	14 (31)
Geburtsgewicht	3113 ± 717; 3280 (2610-3650)
Alter (Tage) bei Aufnahme	1,3 ± 0,8; 1 (1-1)
Gruppe-B-Streptokokken-Abstrich antenatal durchgeführt	38 (84)
Positiver antenataler GBS-Abstrich	38 (84; bzw. 100*)
Intrapartale Antibiotikaprophylaxe	15 (33)
Bombierte Fontanelle oder Meningismus	0 (0)
Fieber	2 (4)
Trinkschwäche	1 (2)
Verlängerte Recap-Zeit (>2 Sekunden)	9 (20)
Tachypnoe	13 (29)
Interkostale Einziehungen	16 (36)
Blässe	11 (24)
Berührungsempfindlichkeit	5 (11)
EOD	21 (47)
LOD	1 (2)
Zeitpunkt der klinischen Auffälligkeit (in Tagen nach der Geburt)	1,1 ± 0,8; 1 (1-1,3)
Antibiotikagabe	43 (96)
Dauer der Antibiotikagabe	6 ± 3; 7 (4-7)
Komplikationen	5 (11)
Verstorben	0 (0)
Maximale Leukozytenzahl (Anzahl/ μ l)	22814 ± 10280; 21050 (15763-26538)
Maximales CRP (mg/dl)	17 ± 27; 10 (3-18)
Lumbalpunktionen	0 (0)

Blutkulturen oder Nabelschnurblut GBS positiv	4 (9)
Harn GBS positiv	0 (0)
Abstrich Rachen/Haut/Ohr/Nabel GBS positiv	0 (0)
Letzte durchgeführte Entwicklungskontrolle (Monate)	-
Kinder mit Entwicklungskontrollen (Anzahl)	16 (36)
Motorisch gesund	16 (100 ^{**})
Kognitiv gesund	14 (86 ^{**})
Psychische Auffälligkeiten	1 (6 [*])

Daten sind angegeben als n (%) bzw. Mittelwert ± SD; Median (25.-75. Perzentile)

** Der prozentuelle Anteil wurde anhand der Anzahl der durchgeführten antepartalen GBS-Abstriche berechnet.*

*** Der prozentuelle Anteil wurde anhand der Anzahl der Neugeborenen berechnet, bei denen eine Entwicklungskontrolle durchgeführt wurde.*

Des Weiteren wurden 64 Kinder wurden aus der Studie ausgeschlossen, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Fünf davon waren bei Diagnosestellung bereits über drei Monate alt. Die übrigen 59 Kinder wiesen Bakteriämien, Sepsis oder Meningitiden auf, die durch verschiedene Erreger, jedoch nicht durch GBS, ausgelöst wurden. Dazu gehörten Streptokokken der Gruppe D, Viridans-Streptokokken, Koagulase-negative Staphylokokken, Staphylokokkus aureus, Haemophilus influenzae, Chlamydien, Escherichia coli, Pneumokokken, Meningokokken oder FSME-Viren.

3 weitere Kinder zeigten generell keine Zeichen einer Infektion.

3.3 Mütterliche Daten

Die untenstehende Tabelle 2 stellt die maternalen Daten des gesamten Studienkollektivs dar.

Tabelle 2: Maternale Daten von 61 Neugeborenen mit Gruppe-B-Streptokokkensepsis oder -meningitis im Zeitraum 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik

Parameter	Wert
Mütterliches Alter (Jahren)	30 ± 6; 31 (27-35)
Gruppe-B-Streptokokken-Abstrich antenatal durchgeführt	31 (51)
Positiver antenataler GBS-Abstrich	27 (44)
Intrapartale Antibiotikaprophylaxe	13 (21)
Vorzeitiger Blasensprung (PROM)	15 (25)
Zeitpunkt des PROM (Stunden vor der Geburt)	28 ± 14; 25 (24-38)
Chorioamnionitis	9 (15)
Sectio	20 (33)
Zwillinge	1 (2)
Vorherige Schwangerschaft mit GBS-positivem Kind	1 (2)
GBS-Bakteriurie	1 (2)

Daten sind angegeben als n (%) bzw. Mittelwert ± SD; Median (25.-75. Perzentile)

Tabelle 3 veranschaulicht den Vergleich der Mütterlichen Daten zwischen den Sepsis- und Meningitisfällen. Bei 28 (58%) der Kinder mit Meningitis wurde in der Schwangerschaft ein Abstrich auf GBS vorgenommen, hingegen nur bei 3 (23%) Müttern, deren Babys in weiterer Folge an einer GBS-Meningitis erkrankten ($p=0,034$). Von diesen 28 durchgeführten Abstrichen erwiesen sich 25 (89% der durchgeführten GBS-Abstriche in der Sepsisgruppe) als positiv, im Vergleich dazu 2 (67%) der 3 GBS-Tests der Meningitisgruppe ($p=0,014$). 13 Mütter (27%) aus der Sepsisgruppe erhielten eine intrapartale Antibiotikaprophylaxe, während diese bei

keiner Mutter (0%) der Meningitisfälle stattfand. Dieser Unterschied weist mit einem p-Wert von <0,001 eine hohe Signifikanz auf. Gleiches gilt auch für das Auftreten einer Chorioamnionitis, die in 9 Schwangerschaften in der Sepsisgruppe und bei keiner Frau in der Meningitisgruppe auftrat (p<0,001).

Abbildung 2 zeigt den Vergleich der Anzahl der durchgeführten GBS-Abstriche und deren Anteile positiver Ergebnisse zwischen den beiden Untersuchungsgruppen sowie den Unterschied in der Verabreichung einer IAP.

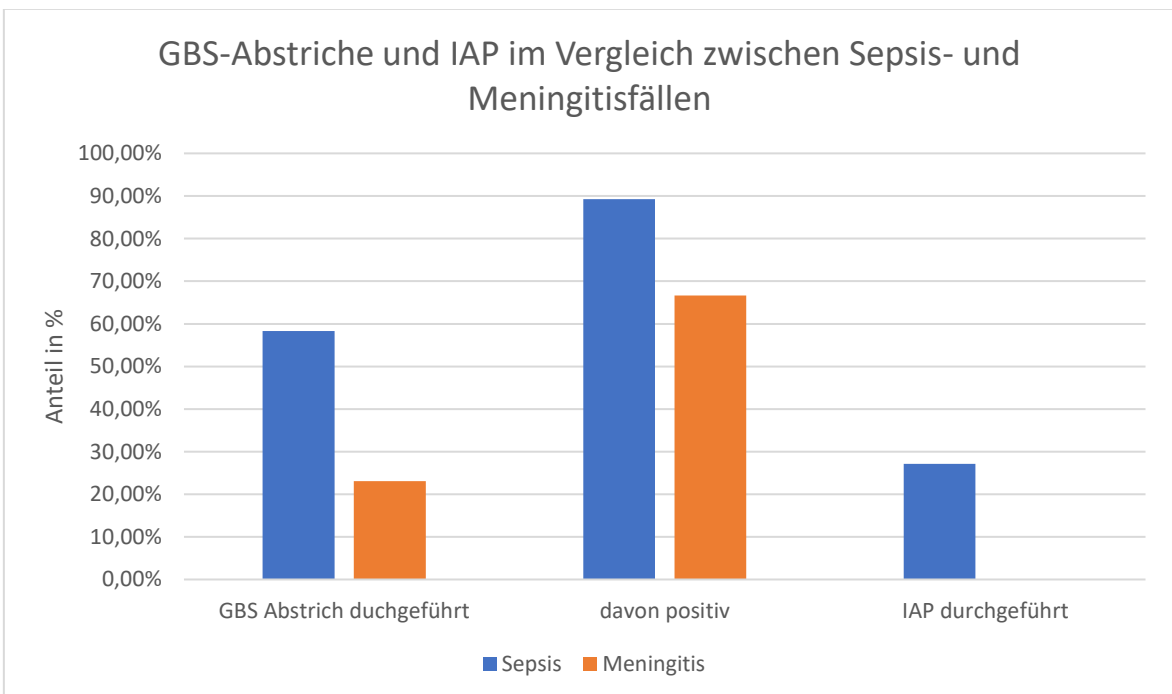
Tabelle 3: Maternale Daten von 48 GBS-Sepsisfällen versus 13 GBS-Meningitisfällen im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik

Parameter	Sepsis	Meningitis	p-Wert
Mütterliches Alter (Jahren)	30 ± 6; 31 (27-34)	31 ± 5; 31 (28-35)	0,329
Gruppe-B-Streptokokken-Abstrich antenatal durchgeführt	28 (58)	3 (23)	0,034
Positiver antenataler GBS-Abstrich	25 (52)	2 (15)	0,014
Intrapartale Antibiotikaprophylaxe	13 (27)	0 (0)	<0,001
Vorzeitiger Blasensprung (PROM)	10 (21)	1 (8)	0,477
Zeitpunkt des PROM (Stunden vor der Geburt)	32 ± 11; 25 (24-41)	24	-
Chorioamnionitis	9 (19)	0 (0)	<0,001
Sectio	18 (38)	2 (15)	0,094
Zwillinge	1 (2)	0 (0)	0,318

Vorherige Schwangerschaft mit GBS- positivem Kind	1 (2)	0 (0)	0,318
GBS-Bakteriurie	1 (2)	0 (0)	0,318

Daten sind angegeben als n (%) bzw. Mittelwert± SD; Median (25.-75. Perzentile)

Abbildung 2: Vergleich der durchgeführten und positiven GBS-Abstriche und IAP von 48 Neugeborenen mit GBS-Sepsis versus 13 Neugeborenen mit GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik. Angabe der prozentuellen Häufigkeiten.



3.4 Basisdaten

Für alle 61 Neugeborenen wurden die Basisdaten erhoben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 ersichtlich. Tabelle 5 zeigt den Vergleich der Daten zwischen den Neugeborenen mit Sepsis und jenen mit Meningitis.

Es fanden sich etwas mehr Reifgeborene als Frühgeborene, nämlich 37 im Gegensatz zu 22. Das durchschnittliche Gestationsalter betrug 36 SSW (±4) und

das mittlere Geburtsgewicht 2843 Gramm (± 922). Diese Verteilung unterschied sich in den beiden Untersuchungsgruppen nicht.

Auffällig ist ein Unterschied im Alter bei der Aufnahme: Während das Durchschnittsalter bei den Sepsisfällen bei 2 Tagen (± 2 Tage) lag, betrug es bei den Kindern mit Meningitis im Mittel 19 Tage (± 18 Tage). In der statistischen Auswertung konnte dieser Unterschied mit einem hoch signifikanten Ergebnis belegt werden. Ebenso wurde ein hoch signifikanten Unterschied bei den APGAR-Werten nach 1,5 sowie 10 Minuten festgestellt, die bei den Meningitisfällen jeweils höher waren.

Tabelle 4: Basisdaten der 61 Neugeborenen mit GBS-Sepsis oder GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik

Parameter	Wert
Alter bei Aufnahme (in Tagen)	5 \pm 11; 1 (1-2)
Geburtsgewicht (in Gramm)	2843 \pm 922; 2980 (2358-3340)
Gestationsalter (in vollendeten Schwangerschaftswochen)	36 \pm 4; 38 (35-39)
Reifgeborene	37 (61)
Frühgeborene	22 (36)
APGAR 1	7,3 \pm 2,3; 8 (6,5-9)
APGAR 5	8,6 \pm 1,6; 9 (8-10)
APGAR 10	9,2 \pm 1,3; 10 (9-10)
NapH	7,24 \pm 0,09; 7,25 (7,17-7,31)

Daten sind angegeben als n (%) bzw. Mittelwert \pm SD; Median (25.-75. Perzentile)

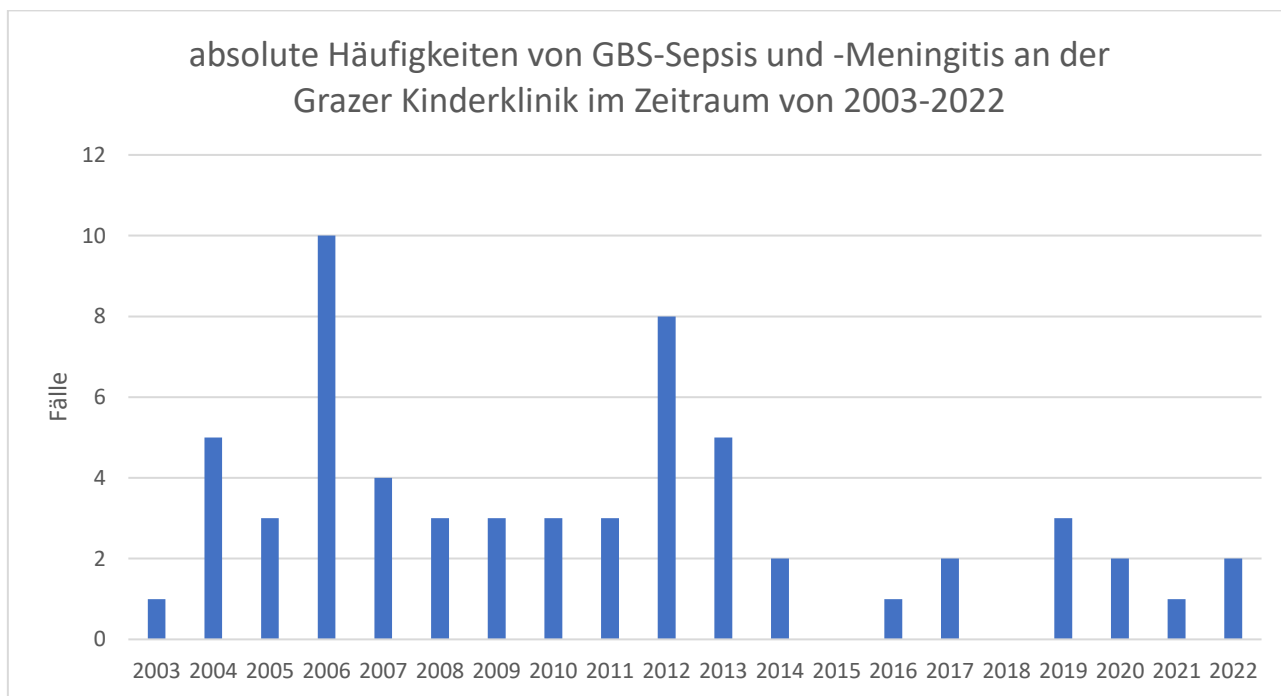
Tabelle 5: Basisdaten von 48 Neugeborenen mit GBS-Sepsis versus 13 Neugeborenen mit GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik

Parameter	Sepsis	Meningitis	p-Wert
Anzahl Fälle	48 (79)	13 (21)	-
Alter bei Aufnahme (in Tagen)	2 ± 2; 1 (1-1)	19 ± 18; 11 (2-37)	0,003
Geburtsgewicht (in Gramm)	2846 ± 980; 3055 (2328-3435)	2831 ± 608; 2650 (2510-3168)	0,482
Gestationsalter (in vollendeten Schwangerschaftswochen)	36 ± 5; 38 (35-39)	37 ± 3; 37 (36-40)	0,229
Reifgeborene	30 (63)	7 (54)	0,473
Frühgeborene	18 (38)	4 (31)	0,473
APGAR 1	7,0 ± 2,4; 8 (5,8-9)	8,4 ± 1,3; 9 (8-9)	0,009
APGAR 5	8,4 ± 1,7; 9 (7,8-10)	9,6 ± 0,7; 10 (9-10)	<0,001
APGAR 10	9,0 ± 1,3; 9 (8,8-10)	9,8 ± 0,6; 10 (10-10)	0,002
NapH	7,24 ± 0,09; 7,26 (7,16-7,31)	7,26 ± 0,07; 7,25 (7,22-7,31)	0,259

Daten sind angegeben als n (%) bzw. Mittelwert ± SD; Median (25.-75. Perzentile)

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der GBS-Sepsis- und -Meningitisfälle über die Jahre 2003 bis 2022. Auffallend ist ein Rückgang der Fälle ab 2013. Dies könnte mit einer greifenden Präventionsstrategie oder vermehrter intrapartaler Antibiotikaphylaxe zusammenhängen.

Abbildung 3: Graphische Veranschaulichung der absoluten jährlichen Häufigkeiten von Gruppe-B-Streptokokkensepsis sowie -meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik



3.5 Klinische Präsentation

Insgesamt präsentierten sich die meisten Kinder mit Blässe (33 Neugeborene bzw. 54%) und Tachypnoe (30 Neugeborene bzw. 49%). Verlängerte Recap-Zeiten über 2 Sekunden wurden bei 22 Kindern (36%) beobachtet. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Symptome der Neugeborenen mit GBS-Sepsis und -Meningitis. Es wurde besonders auf typische Zeichen einer invasiven Infektion im Neugeborenenalter geachtet.

Tabelle 6: Symptome der 61 Neugeborenen mit GBS-Sepsis und -Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik

Symptom	Werte
Bombierte Fontanelle	4 (7)
Krampfanfälle	9 (15)
Meningismus	6 (10)
Lethargie	13 (21)
Fieber	18 (30)
Höchste gemessene Temperatur (in °C)	39 ± 0,46; 39 (38-39)
Trinkschwäche	10 (16)
Verlängerte Recap-Zeit (>2 Sekunden)	22 (36)
Schreckhaftigkeit	5 (8)
Tachypnoe	30 (49)
Interkostale Einziehungen	19 (31)
Blässe	33 (54)
Zehenspreizen	4 (7)

Daten sind angegeben als n (%) bzw. Mittelwert ± SD; Median (25.-75. Perzentile)

In Tabelle 7 sind die Symptome der Sepsisfälle im Vergleich zu den Meningitisfällen dargestellt. Auffallend ist die hohe Anzahl signifikanter Unterschiede hinsichtlich der klinischen Präsentation der zwei Krankheitsbilder.

Alle Fälle einer bombierten Fontanelle (4; 31%), Meningismus (6; 46%) und Schreckhaftigkeit (5; 39%) traten bei Kindern mit Meningitis auf. Damit liegt mit einem p-Wert von 0,020 für die bombierte Fontanelle, 0,004 für den Meningismus und 0,009 für die Schreckhaftigkeit jeweils eine statistische Signifikanz vor. Krampfanfälle äußerten sich bei 3 Kindern mit Sepsis (6%) und bei 6 Kindern mit Meningitis (46%), was ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied darstellt (p=0,009). Auch Lethargie trat bei den Meningitisfällen häufiger auf (46% gegenüber 15% in der Sepsisgruppe; p=0,028). Fieber war mit einer durchschnittlichen Temperatur von 39 Grad Celsius (± 0,35°C) und einer Häufigkeit von 69% der Patient*innen (p-Wert jeweils <0,001) in der Meningitisgruppe signifikant häufiger

ausgeprägt. Außerdem wurden höheren Temperaturen verzeichnet. Darüber hinaus trat auch eine Trinkschwäche bei Meningitis häufiger auf (p=0,012).

Im Gegensatz dazu konnten bei Neugeborenen mit Sepsis vermehrt interkostale Einziehungen beobachtet werden, nämlich bei 17 Kindern (35%) im Vergleich zu 2 Kindern (15%) mit meningealer Beteiligung (p=0,040).

Tabelle 7: Klinische Präsentation von 48 Neugeborenen mit GBS-Sepsis versus 13 Neugeborenen mit GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik

Symptom	Sepsis	Meningitis	p-Wert
Bombierte Fontanelle	0 (0)	4 (31)	0,020
Krampfanfälle	3 (6)	6 (46)	0,009
Meningismus	0 (0)	6 (46)	0,004
Lethargie	7 (15)	6 (46)	0,028
Fieber	9 (19)	9 (69)	0,001
Höchste gemessene Temperatur (in °C)	38 ± 0,15; 38 (38-38)	39 ± 0,35; 39 (39-39)	0,001
Trinkschwäche	4 (8)	6 (46)	0,012
Verlängerte Recap-Zeit (>2 Sekunden)	16 (33)	6 (46)	0,201
Schreckhaftigkeit	0 (0)	5 (39)	0,009
Tachypnoe	23 (48)	7 (54)	0,461
Interkostale Einziehungen	17 (35)	2 (15)	0,040
Blässe	21 (44)	12 (92)	0,008
Zehenspreizen	2 (4)	2 (15)	0,159

Daten sind angegeben als n (%) bzw. Mittelwert ± SD; Median (25.-75. Perzentile)

3.6 Klinikaufenthalt

Deutlich häufiger waren Kinder aufgrund einer EOD (82%) an der Grazer Kinderklinik in Behandlung. Dementsprechend liegt der mediane Zeitpunkt der klinischen Auffälligkeit auch beim ersten Lebenstag. Bis auf ein Neugeborenes wurden alle Betroffenen (60 von 61) an einer neonatalen Intensivstation (PICU oder NICU) versorgt und ebenso viele erhielten eine antibiotische Therapie. In der untenstehenden Tabelle 8 sind alle Daten zur Beschreibung des Klinikaufenthaltes des gesamten Studienkollektivs ersichtlich.

Tabelle 8: Beschreibung des Klinikaufenthalts von 61 Neugeborenen mit GBS-Sepsis und GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik

Parameter	Wert
EOD	50 (82)
LOD	11 (18)
Zeitpunkt der klinischen Auffälligkeit (in Tagen nach der Geburt)	5 ± 11; 1 (1-2)
Aufenthaltsdauer (in Tagen)	21 ± 28; 14 (8-19)
PICU/NICU	60 (98)
Beatmung	35 (57)
Dauer der Beatmung (in Tagen)	8 ± 10; 4,5 (3-7)
Antibiotikum-Gabe	60 (98)
Dauer der Antibiotika-Gabe (in Tagen)	11 ± 5; 10 (7-14)
Kortikoid-Gabe	7 (12)
Komplikationen	23 (38)
Verstorben	2 (3)

Daten sind angegeben als n (%) bzw. Mittelwert ± SD; Median (25.-75. Perzentile)

Tabelle 9 veranschaulicht die Werte im Gruppenvergleich. Ein großer, eindeutiger Unterschied konnte im Zeitpunkt des Auftretens der Symptome und somit in der Zuteilung zur EOD oder LOD festgestellt werden. Jene Neugeborenen, die eine Sepsis erlitten, präsentierten sich im Durchschnitt nach 2 ± 2 Tagen und fallen zu

96% in die Kategorie der EOD. Lediglich 2 Neugeborene in dieser Gruppe erkrankten nach dem dritten Lebenstag.

Im Gegensatz dazu begann die klinische Auffälligkeit bei den Meningitisfällen im Mittel nach 19 ± 18 Tagen. Dieser Unterschied konnte mit einem p-Wert von 0,003 statistisch belegt werden. 9 Neugeborene der Meningitisgruppe (69%) hatten eine LOD im Vergleich zu 2 Neugeborenen der Sepsisgruppe (4%), wodurch die Meningitis statistisch höchstsignifikant ($p < 0,001$) häufiger im Rahmen einer LOD auftritt.

Antibiotika wurde Kindern mit Sepsis im Schnitt 10 Tage verabreicht (± 4), jene mit Meningitis wurden durchschnittlich 15 Tage (± 7) damit behandelt. Die Therapiedauer zieht sich im Falle einer Meningitis somit über einen längeren Zeitraum ($p = 0,007$).

Beide Verstorbenen unseres Studienkollektivs waren mit einer Meningitis erkrankt, was 15% aller Neugeborenen in dieser Gruppe ausmacht. Diese Anzahl ist statistisch signifikant höher im Vergleich zur Sepsisgruppe, in der kein Todesfall auftrat ($p = 0,007$).

Tabelle 9: Beschreibung des Klinikaufenthaltes von 48 Neugeborenen mit GBS-Sepsis versus 13 Neugeborenen mit GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik

Parameter	Sepsis	Meningitis	p-Wert
EOD	46 (96)	4 (31)	<0,001
LOD	2 (4)	9 (69)	<0,001
Zeitpunkt der klinischen Auffälligkeit (in Tagen nach der Geburt)	2 ± 2 ; 1 (1-1)	19 ± 18 ; 10 (2-37)	0,003
Aufenthaltsdauer (in Tagen)	23 ± 31 ; 12 (8-17)	17 ± 9 ; 16 (14-23)	0,246
PICU/NICU	47 (98)	13 (100)	0,303
Beatmung	29 (60)	6 (46)	0,182

Dauer der Beatmung (in Tagen)	9 ± 11; 5 (3-7)	4 ± 2; 4 (2-6)	0,136
Antibiotikum-Gabe	47 (98)	13 (100)	0,303
Dauer der Antibiotika-Gabe (in Tagen)	10 ± 4; 9 (7-11)	15 ± 7; 15 (14-21)	0,007
Kortikoid-Gabe	4 (8)	3 (23)	0,134
Komplikationen	14 (29)	9 (69)	0,004
Verstorben	0 (0)	2 (15)	0,007

Daten sind angegeben in n (%) bzw. Mittelwert ± SD; Median (25.-75. Perzentile)

Komplikationen traten häufiger bei Kindern mit Meningitis auf (p=0,004). Im gesamten Studienkollektiv kam es bei 38% zu Problemen während des Krankenhausaufenthaltes. Am Häufigsten, nämlich bei 6 (26%) der 23 Neugeborenen mit Komplikationen, traten intraventrikuläre Blutungen auf. Bei 2 (9%) fanden sich periventrikuläre Hyperechodensitäten. Ebenfalls 2 litten an Hypotonien, 2 an Apnoen. Weitere Komplikationen, die jeweils nur einmal beobachtet wurden, waren eingeblutete Substanzdefekte, Laryngospasmus bei Intubation, erhöhte zerebrale Erregbarkeit, Krampfanfälle, zerebrale Minderperfusion, Lungenblutung, Pneumonie, Bradykardie und PFC-Syndrom. Außerdem kam es einmal zu einer Thrombozytose und einer metabolischen Azidose.

3.7 Diagnostik

Neben regelmäßigen Blutbildkontrollen und Erhebungen der Entzündungsparameter wurden auch verschiedene Methoden zum Nachweis der Gruppe-B-Streptokokken durchgeführt. Darüber hinaus wurden bei Neugeborenen, bei denen eine diagnostische Lumbalpunktion durchgeführt wurde, die Ergebnisse der Liquordiagnostik erfasst. In Tabelle 10 sind die Werte der erhobenen Laboruntersuchungen des gesamten Studienkollektivs ersichtlich. Tabelle 11

veranschaulicht die diagnostischen Parameter der beiden Studiengruppen „Sepsis“ und „Meningitis“ im Vergleich.

Tabelle 10: Laborwerte von 61 Neugeborenen mit GBS-Sepsis und GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik

Parameter	Wert
Maximale Leukozytenzahl (Anzahl/ μ l)	23296 \pm 10314; 21760 (16375-30983)
Minimale Leukozytenzahl (nur wenn Leukopenie) (Anzahl/ μ l)	3262 \pm 1317; 3030 (2740-3800)
Maximales CRP (mg/dl)	64 \pm 70; 37 (16-91)
Maximales Procalcitonin (ng/dl)	55 \pm 45; 45 (12-98)
Lumbalpunktionen	19 (31)
WBC im Liquor (in Anzahl/ μ l)	4585 \pm 7311; 1415 (68-3477)
Eiweiß im Liquor (in mg/dl)	649 \pm 1064; 315 (189-511)
Liquor GBS positiv	9 (15)
Blutkulturen GBS positiv	22 (36)
Harn GBS positiv	9 (15)
Abstrich Rachen GBS positiv	5 (8)
Abstrich Haut/Ohr/Nabel GBS positiv	7 (12)
Zervixabstrich der Mutter GBS positiv	8 (13)
Muttermilch GBS positiv	1 (2)
Stuhlproben GBS positiv	2 (3)

Daten sind angegeben in n (%) bzw. Mittelwert \pm SD; Median (25.-75. Perzentile)

Tabelle 11: Laborwerte von 48 Neugeborenen mit GBS-Sepsis versus 13 Neugeborenen mit GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik

Parameter	Sepsis	Meningitis	p-Wert
Maximale Leukozytenzahl (Anzahl/ μ l)	24292 \pm 10313; 23300 (17000-31585)	19309 \pm 9308; 18290 (13123-24163)	0,072
Minimale Leukozytenzahl (nur wenn Leukopenie) (Anzahl/ μ l)	4320 \pm 1328; 3980 (3800-5510)	2600 \pm 762; 2870 (2565-3073)	0,010
Maximales CRP (mg/dl)	47 \pm 49; 29 (16-65)	131 \pm 96; 107 (102-184)	0,004
Maximales Procalcitonin (ng/dl)	46 \pm 35; 45 (18-70)	70 \pm 56; 98 (8-101)	0,242
Lumbalpunktionen	7 (15)	12 (92)	<0,001
WBC im Liquor (in Anzahl/ μ l)	1750 \pm 2198; 735 (150-2340)	6003 \pm 8470; 1664 (46-7688)	0,089
Eiweiß im Liquor (in mg/dl)	349 \pm 283; 262 (165-315)	774 \pm 1232; 340 (242-606)	0,277
Liquor GBS positiv	0 (0)	9 (69)	<0,001
Blutkulturen GBS positiv	13 (27)	9 (69)	0,002
Harn GBS positiv	4 (8)	5 (39)	0,029
Abstrich Rachen GBS positiv	5 (10)	0 (0)	0,012
Abstrich Haut/Ohr/Nabel GBS positiv	7 (15)	0 (0)	0,003

Zervixabstrich der Mutter GBS positiv	8 (17)	0 (0)	0,002
Muttermilch GBS positiv	0 (0)	1 (8)	0,169
Stuhlproben GBS positiv	0 (0)	2 (15)	0,083

Daten sind angegeben in n (%) bzw. Mittelwert \pm SD; Median (25.-75. Perzentile)

Bei 13 Studienteilnehmern lag eine Leukopenie vor. Hinsichtlich der Höhe der Leukozytenzahl lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. Bei Kindern mit Meningitis betrug die durchschnittliche Leukozytenzahl im Falle einer Leukopenie 2600 (\pm 762) und somit signifikant weniger ($p=0,01$) als bei Kindern mit Sepsis (Mittelwert 4320 \pm 1328).

Der Wert des C-reaktiven Proteins war in der Meningitisgruppe deutlich höher als in der Vergleichsgruppe mit Sepsis (131 \pm 96 versus 47 \pm 49; $p=0,004$).

Insgesamt wurde bei 19 der 61 Neugeborenen eine Lumbalpunktion durchgeführt. Davon entfielen 12 auf die Meningitisgruppe (92% der Meningitisfälle) und 7 auf die Sepsisgruppe (15% der Sepsisfälle), was mit einem p-Wert von $<0,001$ statistisch hochsignifikant ist. Bei 9 Neugeborenen mit Meningitis konnten die GBS im Liquor nachgewiesen werden (69%), während Kinder mit Sepsis den Erreger nie im Liquor aufwiesen. Auch in der Blutkultur konnten GBS in 69% der Meningitisfälle und in nur 27% der Sepsisfälle gefunden werden ($p=0,002$). Deutlich häufiger als bei Kindern mit Meningitis konnten die Erreger in der Sepsisgruppe durch Abstriche der Haut, des Ohrs, des Nabels oder durch maternale Zervixabstriche nachgewiesen werden ($p=0,003$ bzw. $0,002$). Auch Abstriche aus dem Rachen dienten hier häufiger als Methode des GBS-Nachweises ($p=0,012$).

Der Liquor unterschied sich in den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant hinsichtlich der Anzahl der weißen Blutkörperchen oder der Eiweißkonzentration.

3.8 Outcome

Von allen 61 Neugeborenen konnten bei 31 (51%) Informationen über die weitere Entwicklung und das Outcome in OpenMedocs gefunden werden. Die Daten dieser 31 Kinder können der nachfolgenden Tabelle 12 entnommen werden.

Tabelle 12: Entwicklung und Outcome von 61 Neugeborenen mit GBS-Sepsis und GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik

Parameter	Wert
Anzahl der Neugeborenen, bei denen entwicklungsdiagnostische Aufzeichnungen aufzufinden waren	31 (51)
Letzte Kontrolle der Entwicklung (in Monaten)	59 ± 51; 53 (24-72)
Motorisch gesund	28 (90*)
Motorischer Entwicklungsrückstand	4 (13)
Kognitiv normal	25 (81)
Kognitiv retardiert	6 (19)
Entwicklungsrückstand	7 (23)
Zerebralparese	2 (6)
Mittelgradige bis schwere Sehstörung und Blindheit	1 (3)
Mittelgradige bis schwere Hörstörung und Taubheit	1 (3)
Sprachentwicklungsverzögerung	2 (6)
Epilepsien	2 (6)
Psychische Auffälligkeiten	3 (10)

Daten sind angegeben in n (%) bzw. Mittelwert ± SD; Median (25.-75. Perzentile)

*Der prozentuelle Anteil wurde anhand der Anzahl der Neugeborenen berechnet, bei denen eine Entwicklungskontrolle durchgeführt wurde.

In Tabelle 13 werden die Outcomes der Kinder aus der Sepsis- und der Meningitisgruppe verglichen. Bei 23 Neugeborenen mit GBS-Sepsis (38%) wurden

entwicklungsdiagnostische Daten dokumentiert, während diese bei 9 Neugeborenen mit GBS-Meningitis (82%**) vorlagen.

4 der 9 Neugeborenen mit GBS-Meningitis zeigten in den entwicklungsdiagnostischen Aufzeichnungen eine altersgemäße Entwicklung ohne Auffälligkeiten. Bei 5 konnten hingegen Defizite festgestellt werden. 2 Neugeborene (22%) wiesen einen motorischen Entwicklungsrückstand auf, 2 weitere zeigten eine kognitive Retardierung. Jeweils einmal (11%) wurde ein globaler Entwicklungsrückstand, eine Zerebralparese, eine mittelgradige bis schwere Sehstörung und eine Hörstörung beobachtet. Auch Sprachentwicklungsverzögerungen und psychische Auffälligkeiten präsentierten sich jeweils bei einem Kind.

Im Vergleich zu den Neugeborenen mit GBS-Sepsis lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Outcome feststellen. Auffallend ist jedoch, dass mittelgradige und schwere Sehstörungen und Blindheit sowie mittelgradige und schwere Hörstörungen und Taubheit ausschließlich in der Meningitisgruppe auftraten. Im Gegensatz dazu wurde ein globaler Entwicklungsrückstand häufiger in den Follow-ups der Neugeborenen mit Sepsis festgestellt.

Tabelle 13: Entwicklung und Outcome von 48 Neugeborenen mit GBS-Sepsis versus 13 Neugeborenen mit GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik

Parameter	Sepsis	Meningitis	p-Wert
Neugeborene mit Follow-ups	23 (48)	9 (82**)	
Letzte Kontrolle der Entwicklung (in Monaten)	57 ± 39; 65 (32-72)	57 ± 68 (9-67)	0,403
Motorisch gesund	21 (96)	7 (78)	0,157
Motorischer Entwicklungsrückstand	2 (9)	2 (22)	0,148
Kognitiv normal	19 (86)	7 (78)	0,381
Kognitiv retardiert	4 (18)	2 (22)	0,367
Entwicklungsrückstand	6 (27)	1 (11)	0,158
Zerebralparese	1 (5)	1 (11)	0,247

Mittelgradige bis schwere Sehstörung und Blindheit	0 (0)	1 (11)	0,173
Mittelgradige bis schwere Hörstörung und Taubheit	0 (0)	1 (11)	0,173
Sprachentwicklungsverzögerung	1 (5)	1 (11)	0,258
Epilepsien	2 (9)	0 (0)	0,183
Psychische Auffälligkeiten	2 (9)	1 (11)	0,420

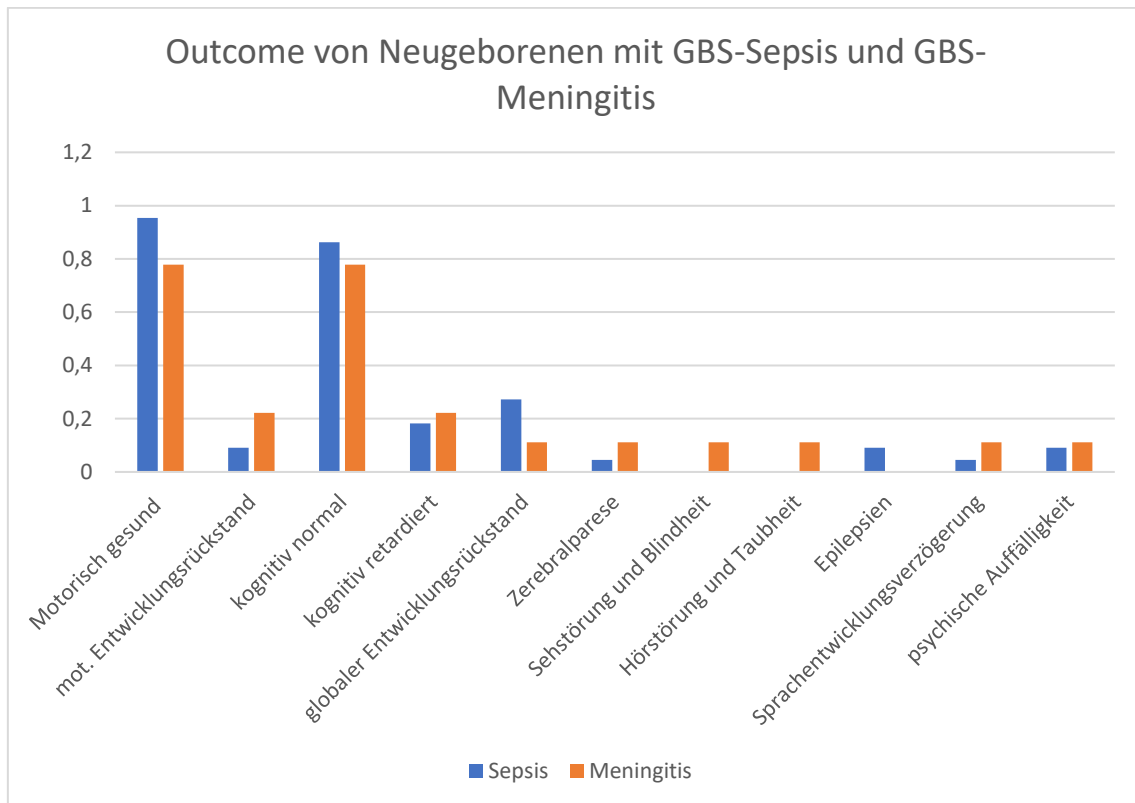
Daten sind angegeben als n (%) bzw. Mittelwert \pm SD; Median (25.-75. Perzentile)

** Der prozentuelle Anteil wurde anhand der Anzahl der Neugeborenen berechnet, bei denen eine Entwicklungskontrolle durchgeführt wurde.*

*** Der prozentuelle Anteil wurde anhand der Anzahl der Neugeborenen mit GBS-Meningitis berechnet, die nicht während des Krankenhausaufenthaltes verstorben sind.*

In Abbildung 4 wird die Verteilung der erhobenen Merkmale graphisch dargestellt.

Abbildung 4: Graphische Darstellung des Outcomes von 23 Neugeborenen mit GBS-Sepsis und 9 Neugeborenen mit GBS-Meningitis im Zeitraum von 2003-2022 an der Grazer Kinderklinik



4 Diskussion

Trotz erheblicher Fortschritte in der medizinischen Forschung ist die Diagnose Gruppe-B-Streptokokken-Meningitis oder -Sepsis immer noch mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate vergesellschaftet. Diese Arbeit untersucht die Basisdaten der Neugeborenen, mütterliche Parameter, klinische Präsentationen und Verläufe des Krankenhausaufenthaltes sowie das Outcome von Neugeborenen mit invasiven GBS-Erkrankungen an der Grazer Kinderklinik. Die Ergebnisse dieser Studie werden in diesem folgenden Diskussionsteil kritisch beleuchtet. Die wichtigsten Ergebnisse werden erörtert und mit wissenschaftlichen Studien aus der ganzen Welt verglichen. Ziel ist es, durch den internationalen Vergleich unsere Resultate im Kontext der bestehenden Forschung einzuordnen und somit Anregungen für zukünftige Studien und Interventionen zu geben.

4.1 Allgemeines

Die Häufigkeit invasiver GBS-Erkrankungen an der Grazer Kinderklinik betrug 0,3‰ der Geburten (0,3 Fälle pro 1000 Geburten). Dieser Wert liegt somit etwas unter der weltweiten Inzidenz von 0,49 Erkrankungen pro 1000 Geburten. (19) In der Schweiz beträgt die Gesamtinzidenz der EOD und LOD 0,34 pro 1000 Lebendgeburten und ist somit vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Studie. (70) Eine Studie aus Griechenland verzeichnete mit lediglich 0,17 pro 1000 Lebendgeburten noch niedrigere Raten von GBS-Fällen. (71)

Insgesamt wurden im Zeitraum von 2003 bis 2022 13 Kinder mit Meningitis und 48 Kinder mit Sepsis durch Gruppe-B-Streptokokken behandelt. Das durchschnittliche Gestationsalter der Neugeborenen lag bei 36 ± 4 Wochen und unterschied sich nicht signifikant zwischen Fällen von Meningitis und Sepsis. In der Literatur wird wiederholt beobachtet, dass Frühgeborene häufiger von LOD und Meningitis betroffen sind als von EOD und Sepsis (7, 72). Dies konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Hinsichtlich der klinischen Präsentationen liefern unsere Untersuchungen jedoch ähnliche Ergebnisse wie in der aktuellen Wissenschaft zu

finden sind. Neugeborene mit EOD zeigen zumeist das klinische Bild einer Sepsis, während die Meningitis gehäuft bei der LOD auftritt. (34, 73)

Ein bemerkenswerter Befund in unserer Studie ist, dass nur etwa die Hälfte der Frauen (51%) antenatal auf GBS getestet wurde. Wenn ein Screening durchgeführt wurde, betraf dies hauptsächlich Mütter von späteren Sepsisfällen, somit allem EOD-Fällen. Von 28 untersuchten Frauen in der Sepsisgruppe wiesen 25 einen positiven GBS-Test auf. Die indizierte intrapartale Antibiotikaprophylaxe erhielten in dieser Gruppe lediglich 13 Frauen, was in etwa der Hälfte der positiv getesteten Frauen entspricht. Noch schlechter war die Situation in der Meningitisgruppe: 2 der 3 getesteten Schwangeren erhielten ein positives Untersuchungsergebnis, jedoch erhielt keine von ihnen das notwendige Antibiotikum während der Geburt. Diese Ergebnisse unterscheiden sich stark von den Befunden einer italienischen Studie, die eine deutlich höhere Rate an durchgeführten antenatalen GBS-Screenings und eine konsequentere Anwendung der intrapartalen Antibiotikaprophylaxe bei positivem Ergebnis aufwies. Bei fast 92% der Schwangeren wurde ein Test auf GBS durchgeführt und bei knapp 87% der positiven Mütter wurde eine IAP verabreicht. (74) Diese Diskrepanz zwischen den Studienergebnissen könnte auf unterschiedliche klinische Praktiken und weitere Faktoren zurückzuführen sein und unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen, um die Ursachen dieser Unterschiede aufzuzeigen.

4.2 Outcome

Primäres Ziel dieser Studie war die Nachverfolgung der weiteren Entwicklung und des Outcomes von Neugeborenen mit GBS-Meningitis an der Grazer Kinderklinik. Von 11 der insgesamt 13 Kindern mit dieser Erkrankung konnten wir ausreichend Daten über ihre weitere Entwicklung finden.

In unserer Studie unterlagen 2 der 13 Neugeborenen ihrer Erkrankung noch im Krankenhaus, was 15% der Betroffenen entspricht. Verglichen mit dem eingangs erwähnten weltweiten Durchschnitt der Sterblichkeit von 8,4% (19) liegt dieser Wert deutlich darüber. In Deutschland betrug die Sterblichkeit laut einer Studie aus 2003 sogar nur 4,3%. (11) Mynarek et al. fanden 2019 in Norwegen eine Mortalitätsrate

von 5,0%. (75) Auch in Texas wurde 2006 eine Sterblichkeit von 5,6% verzeichnet, nachdem 5 von 90 Kindern während des Krankenhausaufenthaltes an der GBS-Meningitis verstarben. (76) Die Abweichung in der Mortalitätsrate betont die Bedeutung weiterer Forschung, um die zugrundeliegenden Ursachen zu ergründen und effektive Interventionen etablieren zu können.

Interessanterweise finden einige Studien keine Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen Neugeborenen mit GBS-Sepsis und GBS-Meningitis. (75, 77) Die Ergebnisse unserer Studie widersprechen jedoch dieser Aussage, da in der Sepsis-Kohorte kein Kind verstarb. Auch Joubrel et al. beschreiben in ihrer Studie aus dem Jahr 2012, dass Neugeborene mit GBS-Meningitis eine höhere Sterblichkeitswahrscheinlichkeit aufweisen als jene mit Bakteriämie. (72)

Die Mortalität liefert wichtige Hinweise auf die Schwere der Erkrankung. Ebenso ist es jedoch von Bedeutung, die Morbidität und die langfristigen Folgeerscheinungen und Auswirkungen der GBS-Meningitis bei den überlebenden Neugeborenen zu betrachten.

In den letzten Jahren wurden immer mehr Studien zu den Langzeitfolgen und Outcomes nach GBS-Meningitis publiziert. Es besteht Einigkeit darüber, dass nach überstandenen invasiven GBS-Erkrankungen in der Neonatalperiode und insbesondere nach Meningitis vermehrt Entwicklungsverzögerungen und -störungen auftreten. (9, 78, 79)

Auch unsere Untersuchungen bestätigen die Hypothese, dass das Auftreten einer GBS-Meningitis bei Neugeborenen oft mit neuroentwicklungsbedingten Verzögerungen und Defiziten einhergeht. Die Ergebnisse zeigen, dass die betroffenen Kinder generell häufig neurokognitive und motorische Beeinträchtigungen aufweisen.

Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer unseres Studienkollektivs betrug 59 Monate (\pm 51 Monate). Zum letzten gemessenen Zeitpunkt zeigten 31% der Kinder mit durchgemachter GBS-Meningitis eine normale, altersentsprechende Entwicklung. In der Literatur wird berichtet, dass etwa 60% der beobachteten Kinder keine Auffälligkeiten aufwiesen. Hierbei ist jedoch wichtig zu beachten, dass diese Studie nicht nur Neugeborene nach GBS-Meningitis untersucht, sondern alle Fälle

invasiver GBS-Erkrankungen, einschließlich Sepsis, Bakteriämie und Meningitis, umfasst. (73)

39% der Kinder unserer Forschungsgruppe wiesen jedoch entwicklungsdiagnostische Auffälligkeiten auf.

Bei 2 Kindern mit Meningitis (22%) wurde ein motorischer Entwicklungsrückstand festgestellt, während 7 Kinder (78%) motorisch normal entwickelt waren. Ebenso verhielt es sich bei der kognitiven Entwicklung. 7 Kinder wiesen eine kognitiv normale Entwicklung auf, während 2 kognitive Einschränkungen zeigten.

In einer vergleichbaren Studie an 122 Kindern unter 3 Monaten mit invasiver GBS-Erkrankung in Südafrika wurden ähnliche Ergebnisse berichtet. Nach 6 Monaten wiesen bereits 23,7% der Neugeborenen nach überstandener GBS-Meningitis neurologische Folgeschäden auf, während dies nur bei 13,2% der gesunden Kontrollgruppe der Fall war. Davon hatten 2 Kinder Probleme in der Feinmotorik und 1 Kind in der Grobmotorik. (9)

Prima et al. fanden in ihrer Studie, dass neurologische und kognitive Entwicklungsstörungen bei Kindern nach neonataler GBS-Meningitis häufiger auftraten als motorische. In ihrer Studie aus 2022 wurden 15% der Überlebenden mit einer mittleren bis schweren neurologischen Entwicklungsstörung diagnostiziert und leichte neurologische Auffälligkeiten wurden sogar bei 23,9% festgestellt. (80)

Neben kognitiven Beeinträchtigungen sind Neugeborene nach GBS-Meningitis darüber hinaus auch einem erhöhten Risiko für Hör- und Sehstörungen ausgesetzt. In Norwegen erlitten nach Mynarek et al. 4,4% der Kinder signifikante Einbußen im Hörvermögen. Im Vergleich dazu wurde dies nur bei 1,7% der Normalbevölkerung beobachtet. (75) In Indien zeigten sich bei 2,7% der nachbeobachteten Kinder Hörprobleme, in Kenia sogar bei 6,9%. (80) Mit diesen Zahlen korrelieren auch die Ergebnisse unserer Studie. Wir konnten bei 1 der 11 überlebenden Kinder (11%) eine mittlere bis schwere Hörstörung feststellen. Ein weiteres Kind war von einer mittel- bis höhergradigen Sehstörung betroffen. Auch in Untersuchungen in Texas wurden im Follow-up der GBS-Meningitis-Patienten Sehstörungen diagnostiziert. (76) Es scheint jedoch regionale Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens zu geben. Während in Norwegen lediglich 0,86% der Neugeborenen visuelle

Beeinträchtigungen aufwiesen (75), zeigten in Indien 5,7% und in Kenia über 13% der überlebenden Kinder derartige Auffälligkeiten. (80)

Abschließend möchte ich auf die psychischen Folgeschäden eingehen. Im Studienzeitraum konnten wir ein Kind mit mentalen Folgeschäden identifizieren. In unserer Studie wurden die spezifischen psychischen Auffälligkeiten jedoch nicht im Detail untersucht, sondern in einer Kategorie zusammengefasst. Andere Studien behandeln dieses Thema ausführlicher und bieten wertvolle Einblicke in die verschiedenen psychischen Beeinträchtigungen, die in Zusammenhang mit einer GBS-Meningitis auftreten können.

Eine Studie mit über 500 Kindern aus Argentinien, Kenia, Indien und Mozambique kam zu der Erkenntnis, dass zwischen 10 und 33 Prozent der Überlebenden einer neonatalen bakteriellen Meningitis emotionale Verhaltensstörungen aufweisen. Ab dem Schulalter wurden bei den Betroffenen in speziellen Tests erhöhte Werte in den Bereichen Angst und Rückzug sowie Aggression beobachtet. (79) Auch Halket et al. zeigten in ihrer Studie aus England, dass Jugendliche mit einer bakteriellen neonatalen Meningitis in der Krankengeschichte signifikant mehr Verhaltensauffälligkeiten aufwiesen als Gleichaltrige ohne eine solche Anamnese. (81)

Verglichen mit den Ergebnissen der Follow-ups in der Sepsisgruppe zeigt sich, dass Neugeborene nach GBS-Sepsis eher eine motorisch und kognitiv normale Entwicklung aufweisen als jene nach GBS-Meningitis. Obwohl unsere Studie diese Tendenz aufzeigt, wurde jedoch keine statistische Signifikanz dafür nachgewiesen. Die einzige Ausnahme stellt hierbei die Mortalitätsrate dar, die in der Meningitisgruppe statistisch signifikant höher war.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen einiger anderer Studien, in denen beobachtet wurde, dass Neugeborenen nach Meningitis häufiger und schwerere Folgeschäden davontrugen als Kinder nach einer Sepsis. (9, 34, 78)

4.3 Limitationen

Unsere Studie weist einige Limitationen auf, die bei der Beurteilung und Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten.

Zunächst hat unsere Untersuchung mit 13 GBS-Meningitis-Fällen im Beobachtungszeitraum eine geringe Stichprobengröße. Diese begrenzte Größe der Studienpopulation führt zu einer geringeren statistischen Power der Studie und könnte falsch-negative oder -positive Ergebnissen verursachen. Darüber hinaus sind die Ergebnisse dadurch eventuell nicht vollständig auf die gesamte Population übertragbar.

Das Medizinische Datenmanagement der Medizinischen Universität Graz (MDM) führte die Suche nach Patientinnen und Patienten entsprechend unserer Einschlusskriterien durch. Auffallend war das Fehlen von Patientendaten mit GBS-Meningitis in den Jahren 2014 bis 2019 aus für uns bis zum Schluss unerklärlichen Gründen. Es ist daher ungewiss, ob und wie viele relevante Fälle aufgrund dieses Fehlens nicht in der Studie berücksichtigt werden konnten.

Eine zusätzliche Herausforderung und Schwierigkeit stellte die uneinheitliche Nachbeobachtung dar. Variierende Nachbeobachtungszeiträume erschwerten die korrekte Erfassung der Langzeitfolgen und beeinträchtigten eventuell deren Beurteilung. Darüber hinaus waren wir aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie auf die vorhandene Dokumentation in der Krankengeschichte angewiesen. Die Abhängigkeit von Qualität und Vollständigkeit der medizinischen Aufzeichnungen könnte die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Ergebnisse beeinflussen.

4.4 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Studie haben wir Kinder mit Meningitis und eine Vergleichsgruppe von Kindern, die an einer Sepsis erkrankt waren, untersucht. Das neurokognitive Outcome unterschied sich nicht signifikant, etwa ein Drittel der

Kinder entwickelte sich normal. Zwei Kinder in der Meningitisgruppe verstarben. Unter Berücksichtigung der ausgesprochen geringen Fallzahl lag die Mortalitätsrate somit deutlich höher im Vergleich zu anderen Studien. Ein Vergleich mit gesunden Altersgenossen wurde nicht durchgeführt. Für zukünftige Studien wäre es daher interessant, auch eine gesunde Kontrollpopulation einzubeziehen, um die Auswirkungen einer neonatalen Meningitis auch im Vergleich zu gesunden Kindern präziser darzustellen.

5 Literaturverzeichnis

1. Morven S, Edwards VN, Carol J, Baker. Group B Streptococcal Infections. In: Jack S, Remington JOK, Christopher B, Wilson, Victor Nizet, Yvonne A, Maldonado, editor. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*. 7 ed: W.B. Saunders; 2011.
2. Thomas C. *Atlas der Infektionskrankheiten*. Stuttgart: Schattauer Verlag (Thieme); 2010.
3. Henrik Holtmann JH, Julian Lommen, Lara Schorn. *Medizinische Mikrobiologie, Infektiologie und Hygiene*. 6 ed. München: Elsevier GmbH; 2024.
4. Berner R. Infektionen durch Gruppe-B-Streptokokken in der Neonatalperiode. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2003;151:373-83.
5. Gatermann S. Streptokokken. In: Suerbaum S, Burchard, GD., Kaufmann, S.H.E., Schulz, T.F., editor. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020. p. 261-80.
6. Doran KS, Nizet V. Molecular pathogenesis of neonatal group B streptococcal infection: no longer in its infancy. *Mol Microbiol*. 2004;54(1):23-31.
7. Creti R, Imperi M, Berardi A, Lindh E, Alfarone G, Pataracchia M, et al. Invasive Group B Streptococcal Disease in Neonates and Infants, Italy, Years 2015-2019. *Microorganisms*. 2021;9(12).
8. Deshayes de Cambronne R, Fouet A, Picart A, Bourrel AS, Anjou C, Bouvier G, et al. CC17 group B Streptococcus exploits integrins for neonatal meningitis development. *J Clin Invest*. 2021;131(5).
9. Dangor Z, Lala SG, Cutland CL, Koen A, Jose L, Nakwa F, et al. Burden of invasive group B Streptococcus disease and early neurological sequelae in South African infants. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123014.
10. Raabe VN, Shane AL. Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). *Microbiol Spectr*. 2019;7(2).
11. Lander F. Streptokokken-Gruppe-B-Infektionen. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI): Reinhard Berner RB, Johannes Forster, Christoph Härtel, Ulrich Heininger, Hans-Iko Huppertz, Johannes G. Liese, David Nadal, Arne Simon, editor. *DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 7 ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2018.

12. Berardi A, Cattelani C, Creti R, Berner R, Pietrangiollilo Z, Margarit I, et al. Group B streptococcal infections in the newborn infant and the potential value of maternal vaccination. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(11):1387-99.
13. Melin P. Neonatal group B streptococcal disease: from pathogenesis to preventive strategies. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(9):1294-303.
14. Miselli F, Frabboni I, Di Martino M, Zinani I, Buttera M, Insalaco A, et al. Transmission of Group B Streptococcus in late-onset neonatal disease: a narrative review of current evidence. *Ther Adv Infect Dis.* 2022;9:20499361221142732.
15. Berardi A, Spada C, Creti R, Auriti C, Gambini L, Rizzo V, et al. Maternal Carriage in Late-Onset Group B Streptococcus Disease, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(9):2279-87.
16. Tavares T, Pinho L, Bonifácio Andrade E. Group B Streptococcal Neonatal Meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2022;35(2):e0007921.
17. Collin SM, Lamb P, Jauneikaite E, Le Doare K, Creti R, Berardi A, et al. Hospital clusters of invasive Group B Streptococcal disease: A systematic review. *J Infect.* 2019;79(6):521-7.
18. Morinis J, Shah J, Murthy P, Fulford M. Horizontal transmission of group B streptococcus in a neonatal intensive care unit. *Paediatr Child Health.* 2011;16(6):e48-50.
19. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, Edmond KM, Lawn JE, Heath PT, et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S160-s72.
20. de la Rosa Fraile M, Cabero L, Andreu A, Rao GG. Prevention of group B streptococcal neonatal disease: a plea for a European consensus. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(1):25-7.
21. McKenna DS, Matson S, Northern I. Maternal group B streptococcal (GBS) genital tract colonization at term in women who have asymptomatic GBS bacteriuria. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2003;11(4):203-7.
22. Karampatsas K, Davies H, Mynarek M, Andrews N, Heath PT, Le Doare K. Clinical Risk Factors Associated With Late-Onset Invasive Group B Streptococcal Disease: Systematic Review and Meta-Analyses. *Clin Infect Dis.* 2022;75(7):1255-64.

23. Joachim A, Matee MI, Massawe FA, Lyamuya EF. Maternal and neonatal colonisation of group B streptococcus at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania: prevalence, risk factors and antimicrobial resistance. *BMC Public Health*. 2009;9:437.
24. Brigtsen AK, Jacobsen AF, Dedi L, Melby KK, Espeland CN, Fugelseth D, Whitelaw A. Group B Streptococcus colonization at delivery is associated with maternal peripartum infection. *PLoS One*. 2022;17(4):e0264309.
25. Gizachew M, Tiruneh M, Moges F, Adefris M, Tigabu Z, Tessema B. Streptococcus agalactiae from Ethiopian pregnant women; prevalence, associated factors and antimicrobial resistance: alarming for prophylaxis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019;18(1):3.
26. Berardi A, Rossi C, Lugli L, Creti R, Bacchi Reggiani ML, Lanari M, et al. Group B streptococcus late-onset disease: 2003-2010. *Pediatrics*. 2013;131(2):e361-8.
27. Freudenhammer M, Karampatsas K, Le Doare K, Lander F, Armann J, Acero Moreno D, et al. Invasive Group B Streptococcus Disease With Recurrence and in Multiples: Towards a Better Understanding of GBS Late-Onset Sepsis. *Front Immunol*. 2021;12:617925.
28. Minkoff HL, Sierra MF, Pringle GF, Schwarz RH. Vaginal colonization with Group B beta-hemolytic streptococcus as a risk factor for post-cesarean section febrile morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;142(8):992-5.
29. Cools P, van de Wijgert J, Jespers V, Crucitti T, Sanders EJ, Verstraelen H, Vaneechoutte M. Role of HIV exposure and infection in relation to neonatal GBS disease and rectovaginal GBS carriage: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):13820.
30. Guilbert J, Levy C, Cohen R, Delacourt C, Renolleau S, Flamant C. Late and ultra late onset Streptococcus B meningitis: clinical and bacteriological data over 6 years in France. *Acta Paediatr*. 2010;99(1):47-51.
31. Lohrmann F, Hufnagel M, Kunze M, Afshar B, Creti R, Detcheva A, et al. Neonatal invasive disease caused by Streptococcus agalactiae in Europe: the DEVANI multi-center study. *Infection*. 2023;51(4):981-91.
32. Kolter J, Henneke P. Codevelopment of Microbiota and Innate Immunity and the Risk for Group B Streptococcal Disease. *Front Immunol*. 2017;8:1497.

33. Michael Zemlin AB, Axel Franz, Christian Gille, Christoph Härtel, Helmut Küster, Andreas Müller, Frank Pohlandt, Arne Simon, Waltraud Merz. S2k-Leitlinie Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. In: (DGPI) GfNuPIGdDGfPI, (DGGG) dDGfK-uJDudDGfGuG, editors. AWMF onlineStand März 2021, abgerufen am 27.02.2024.
34. Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moennig MJ, Bartels DB, et al. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatrics*. 2006;117(6):e1139-45.
35. Berardi A, Tzialla C, Riva M, Cerbo RM, Creti R. Group B streptococcus: early- and late-onset infections. *J Chemother*. 2007;19 Suppl 2:24-7.
36. Hsu JF, Lu JJ, Chu SM, Lee WJ, Huang HR, Chiang MC, et al. The Clinical and Genetic Characteristics of Streptococcus agalactiae Meningitis in Neonates. *Int J Mol Sci*. 2023;24(20).
37. Zemlin M. Infektionen. In: Rolf F. Maier MO, Brigitte Stiller, Michael Zemlin, editor. *Obladens Neugeborenenintensivmedizin*. 10 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2023.
38. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(1):32-42.
39. Heath PT, Jardine LA. Neonatal infections: group B streptococcus. *BMJ Clin Evid*. 2014;2014.
40. Reinhard Berner RR. Bakterielle Infektionskrankheiten. In: Sascha Meyer LG, editor. *Duale Reihe Pädiatrie*. 5 ed. Stuttgart: Thieme; 2018.
41. Tenenbaum T. Meningitis. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI): Reinhard Berner RB, Johannes Forster, Christoph Härtel, Ulrich Heininger, Hans-Iko Huppertz, Johannes G. Liese, David Nadal, Arne Simon, editor. *DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 7 ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 2018.
42. J. Martius AF. Streptokokken Gruppe B. In: K. Friese IM, A. Schulze, editor. *Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.
43. Paul T. Heath IOO. Neonatal bacterial meningitis: an update. *Paediatrics and Child Health*. 2010;20(11):526-30.

44. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22 Suppl 3:S37-62.
45. Miselli F, Creti R, Lugli L, Berardi A. Group B Streptococcus Late-onset Neonatal Disease: An Update in Management and Prevention. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(6):e263-e6.
46. Schroten H. Diagnostik und Therapie der bakteriellen Meningitis. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2004;152:382-90.
47. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ. Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics*. 2019;144(2).
48. Alamarat Z, Hasbun R. Management of Acute Bacterial Meningitis in Children. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4077-89.
49. Fischer GW. Immunoglobulin therapy of neonatal Group B streptococcal infections: an overview. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1988;7(5):S17.
50. Hanson L, VandeVusse L, Malloy E, Garnier-Villarreal M, Watson L, Fial A, et al. Probiotic interventions to reduce antepartum Group B streptococcus colonization: A systematic review and meta-analysis. *Midwifery*. 2022;105:103208.
51. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Maternal Peripartum Infections. Geneva: World Health Organization
Copyright © World Health Organization 2015.; 2015.
52. Dangor Z, Seale AC, Baba V, Kwatra G. Early-onset group B streptococcal disease in African countries and maternal vaccination strategies. *Front Public Health*. 2023;11:1214844.
53. Kobayashi M, Schrag SJ, Alderson MR, Madhi SA, Baker CJ, Sobanjo-Ter Meulen A, et al. WHO consultation on group B Streptococcus vaccine development: Report from a meeting held on 27-28 April 2016. *Vaccine*. 2019;37(50):7307-14.
54. Dhudasia MB, Flannery DD, Pfeifer MR, Puopolo KM. Updated Guidance: Prevention and Management of Perinatal Group B Streptococcus Infection. *Neoreviews*. 2021;22(3):e177-e88.
55. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol*. 2020;135(2):e51-e72.
56. Madhi SA, Dangor Z, Heath PT, Schrag S, Izu A, Sobanjo-Ter Meulen A, Dull PM. Considerations for a phase-III trial to evaluate a group B Streptococcus

polysaccharide-protein conjugate vaccine in pregnant women for the prevention of early- and late-onset invasive disease in young-infants. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 4:D52-7.

57. Scasso S, Laufer J, Rodriguez G, Alonso JG, Sosa CG. Vaginal group B streptococcus status during intrapartum antibiotic prophylaxis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;129(1):9-12.

58. Ohlsson A, Shah VS, Stade BC. Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(12):Cd003520.

59. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14.

60. Abbasi A, Aghebati-Maleki A, Yousefi M, Aghebati-Maleki L. Probiotic intervention as a potential therapeutic for managing gestational disorders and improving pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol*. 2021;143:103244.

61. Madhi SA, Anderson AS, Absalon J, Radley D, Simon R, Jongihlati B, et al. Potential for Maternally Administered Vaccine for Infant Group B Streptococcus. *N Engl J Med*. 2023;389(3):215-27.

62. Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med*. 1976;294(14):753-6.

63. Trotter CL, Alderson M, Dangor Z, Ip M, Le Doare K, Nakabembe E, et al. Vaccine value profile for Group B streptococcus. *Vaccine*. 2023;41 Suppl 2:S41-s52.

64. Absalon J, Segall N, Block SL, Center KJ, Scully IL, Giardina PC, et al. Safety and immunogenicity of a novel hexavalent group B streptococcus conjugate vaccine in healthy, non-pregnant adults: a phase 1/2, randomised, placebo-controlled, observer-blinded, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):263-74.

65. Defeating meningitis by 2030: a global road map. Genf: World Health Organization; 2021.

66. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, Kohli-Lynch M, Tann CJ, Hall J, et al. Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for

- Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl_2):S200-s19.
67. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(1):16-9.
68. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998;26(3):664-72.
69. Eichberger J, Resch E, Resch B. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front Pediatr*. 2022;10:840288.
70. Giannoni E, Berger C, Stocker M, Agyeman P, Posfay-Barbe KM, Heininger U, et al. Incidence and Outcome of Group B Streptococcal Sepsis in Infants in Switzerland. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(2):222-4.
71. Vergadi E, Manoura A, Chatzakis E, Karavitakis E, Maraki S, Galanakis E. Changes in the incidence and epidemiology of neonatal group B Streptococcal disease over the last two decades in Crete, Greece. *Infect Dis Rep*. 2018;10(3):7744.
72. Joubrel C, Tazi A, Six A, Dmytruk N, Touak G, Bidet P, et al. Group B streptococcus neonatal invasive infections, France 2007-2012. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(10):910-6.
73. Horváth-Puhó E, van Kassel MN, Gonçalves BP, de Gier B, Procter SR, Paul P, et al. Mortality, neurodevelopmental impairments, and economic outcomes after invasive group B streptococcal disease in early infancy in Denmark and the Netherlands: a national matched cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(6):398-407.
74. Piffer S, Rizzello R, Pedron M, Dellanna L, Lauriola AL. Screening of group B Streptococcus infection in pregnancy and neonatal outcomes in the province of Trento, Italy. *Infez Med*. 2022;30(2):254-62.
75. Maren Mynarek TV, Guro L. Andersen, Anne K. Brigtsen, Sandra Julsen Hollung, Tricia L. Larose, Stian Lydersen, Lene C. Olsen, Marianne S. Strøm, Jan E. Afset. Mortality and neurodevelopmental outcome after invasive group B streptococcal infection in infants. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 66: John Wiley & Sons Ltd; 2023. p. 125-33.

76. Libster R, Edwards KM, Levent F, Edwards MS, Rench MA, Castagnini LA, et al. Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics*. 2012;130(1):e8-15.
77. van Kassel MN, Janssen S, Kofman S, Brouwer MC, van de Beek D, Bijlsma MW. Prevalence of group B streptococcal colonization in the healthy non-pregnant population: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(7):968-80.
78. Gonçalves BP, Procter SR, Paul P, Chandna J, Lewin A, Seedat F, et al. Group B streptococcus infection during pregnancy and infancy: estimates of regional and global burden. *Lancet Glob Health*. 2022;10(6):e807-e19.
79. Chandna J, Liu WH, Dangor Z, Leahy S, Sridhar S, John HB, et al. Emotional and Behavioral Outcomes in Childhood for Survivors of Invasive Group B Streptococcus Disease in Infancy: Findings From 5 Low- and Middle-Income Countries. *Clin Infect Dis*. 2022;74(Suppl_1):S35-s43.
80. Paul P, Chandna J, Procter SR, Dangor Z, Leahy S, Santhanam S, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes after invasive Group B Streptococcus in early infancy: A multi-country matched cohort study in South Africa, Mozambique, India, Kenya, and Argentina. *EClinicalMedicine*. 2022;47:101358.
81. Halket S, de Louvois J, Holt DE, Harvey D. Long term follow up after meningitis in infancy: behaviour of teenagers. *Arch Dis Child*. 2003;88(5):395-8.