

Diplomarbeit

**Gruppe-B-Streptokokken-Sepsis bei
Neugeborenen und Einfluss der intrapartalen
antibiotischen Prophylaxe**

eingereicht von

Marisa Viola Feurer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Dr. Eva-Christine Weiss

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Philipp Klaritsch

Graz, am 15. September 2020

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.

Graz, am 15. September 2020

Marisa Viola Feurer eh

Danksagungen

An dieser Stelle würde ich mich gerne bei allen Beteiligten, die die Umsetzung dieser Diplomarbeit erst möglich gemacht haben, bedanken.

Allen voran geht ein großes Dankeschön an meine beiden Betreuer,

Frau Dr. Eva-Christine Weiss und Herrn Assoz.-Prof. Dr. Philipp Klaritsch.

Beide haben mich in jeder einzelnen Phase dieses langwierigen Arbeitsprozesses unterstützt und standen mir immer mit Rat und Tat zur Seite.

Weiters möchte ich mich beim Team der Geburtshilflichen Ambulanz für die freundliche Bereitstellung des Computer-Arbeitsplatzes während der zeitaufwendigen Datenerhebung bedanken.

Ein weiterer Dank geht an meinen Freund Michael, meine Eltern und meinen Bruder und natürlich meine Freunde. Sie alle haben mich immer unterstützt, in schwierigen Phasen meine Sorgen angehört und mich motiviert, meine Ziele nie aus den Augen zu verlieren.

Dies gilt nicht nur für die vorliegende Diplomarbeit, sondern auch für das gesamte Studium, das ohne die Unterstützung meiner Eltern und meiner Familie nicht möglich gewesen wäre.

An dieser Stelle möchte ich auch speziell ein Dankeschön an meinen Onkel und fachliches Vorbild aussprechen. Danke für die großzügige Unterstützung über all die Jahre und für mein schönstes Geschenk in Kindheitstagen: der Arztkoffer.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungsverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Zusammenfassung	vii
Abstract	ix
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund	1
1.1.1 Early-Onset-Neugeborenenensepsis	1
1.1.2 Gruppe B-Streptokokken	3
1.1.3 Risikofaktoren	5
1.2 Screeningmethoden und Prophylaxe	6
1.2.1 Risikobasiertes Screening	7
1.2.2 Abstrichbasiertes Screening	8
1.2.3 Prophylaxe	10
1.3 Vorgehen beim Neugeborenen	14
1.3.1 Neugeborene mit Verdacht auf bakterielle Infektion	14
1.3.2 Neugeborene ohne Verdacht auf bakterielle Infektion.....	14
1.3.2.1 Mütter mit positivem GBS-Abstrich (oder unbekanntem GBS-Status).....	14
1.3.2.2 Mütter mit negativem GBS-Status	14
1.4 Ausblick und Zielfragestellung	15
2 Material und Methoden	16
2.1 Werkzeuge	17
2.2 Einschlusskriterien für statistische Auswertung	17
2.3 Analyse	22

3	Ergebnisse – Resultate	23
3.1	<i>Blutkultur-bestätigte Gruppe B-Streptokokken-Sepsis</i>	23
3.1.1	Risikofaktoren	24
3.1.2	Intrapartale antibiotische Prophylaxe (IAP).....	25
3.2	<i>Weitere Analysen</i>	29
3.2.1	Verdacht auf bakterielle Infektion/bakterielle Infektion/Sepsis und Blutkultur	29
3.2.2	Risikofaktoren bei bakterieller Infektion/Sepsis	31
3.2.3	Geburtsmodus bei bakterieller Infektion/Sepsis	32
3.2.4	GBS-Status der Schwangeren.....	34
3.2.5	IAP: Vergleiche	36
4	Diskussion.....	41
5	Literaturverzeichnis.....	49

Abkürzungsverzeichnis

EOS	Early-Onset-Sepsis
LOS	Late-Onset-Sepsis
GBS-EOS	Gruppe B-Streptokokken-Early-Onset-Sepsis
GBS	Gruppe B-Streptokokken
IAP	Intrapartale Antibiotische Prophylaxe
SSW	Schwangerschaftswoche
BK	Blutkultur
RF	Risikofaktor(en)
RT-PCR	Real-Time-PCR = Echtzeit-PCR
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PS	primäre Sectio
SS	sekundäre Sectio
AB	Antibiose
HWI	Harnwegsinfekt
CRP	C-reaktives Protein
IE / IU	Internationale Einheit / international unit
FG	Frühgeburt
PROM	Preterm Rupture of Membranes
NAPh	arterieller Nabelschnur pH-Wert

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikofaktoren für GBS-Infektion beim Neugeborenen	5
Abbildung 2: Richtlinien zur Verabreichung der intrapartalen antibiotischen Prophylaxe an der Klinischen Abteilung für Geburtshilfe Graz.....	12
Abbildung 3: Ausnahmeregelungen der antibiotischen Prophylaxe	13
Abbildung 4: Grafische Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
Abbildung 5: Gruppeneinteilung aller eingeschlossenen 428 Fälle.....	20
Abbildung 6: Grafische Darstellung des Fallzahl-Verlaufs über den Beobachtungszeitraum.....	21
Abbildung 7: Häufung der Risikofaktoren bei GBS-EOS-Fällen.....	24
Abbildung 8: Blutkulturergebnisse bei V.a. bakterielle Infektion/ bestätigter Infektion...	29
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren bei bakterieller Infektion/Sepsis	31
Abbildung 10: Geburtsmodus bei bakterieller Infektion/Sepsis	32
Abbildung 11: Mütterlicher GBS-Status und Neugeborenen-Outcome	34
Abbildung 12: Mütterlicher GBS-Status und Neugeborenen-Outcome mit Fokus auf GBS-Sepsis-Fällen.....	35
Abbildung 13: IAP bei positivem GBS-Besiedelungsstatus der Schwangeren	37
Abbildung 14: IAP bei unbekanntem GBS-Status der Schwangeren bei mindestens einem vorliegenden Risikofaktor	39

Zusammenfassung

Einleitung: Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der durch Gruppe B-Streptokokken ausgelösten Early-Onset-Neugeborenenensepsis (GBS-EOS) und geeigneten Prophylaxemaßnahmen mit Focus auf die intrapartale antibiotische Prophylaxe. Die kritische Betrachtung und Gegenüberstellung der beiden Screeningmethoden, der risikobasierten Herangehensweise und des generellen, abstrichbasierten Screenings, soll unter Zuhilfenahme geeigneter Literatur erfolgen. Nach erster Heranführung an die Thematik sollen durch die Auswertung realer Daten der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde und der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz retrospektiv Schlüsse betreffend die Effektivität der örtlich durchgeführten Maßnahmen gezogen werden.

Methodik: Diese Diplomarbeit stützt sich auf eine gründliche Literaturrecherche zur vorliegenden Thematik anhand der Online-Datenbank Pubmed. Weiters wurden kindliche und mütterliche Daten via Suchparameter aus OpenMedocs und PIA akquiriert, um diese anschließend mithilfe von Microsoft Excel in Tabellen überführen und statistisch auswerten zu können.

Resultate: Erfreulicherweise ist das Vollbild der GBS-Early-Onset-Sepsis an der Kinderklinik Graz zu einem seltenen Krankheitsbild geworden. Innerhalb des Beobachtungszeitraums 2007 bis 2018 wurden nur sechs mittels Blutkultur bestätigte Fälle von GBS-Early-Onset-Neugeborenenensepsis erhoben, dies entspricht einer Inzidenz von 0,16 pro 1000 Lebendgeburten pro Jahr. Im Vergleich dazu lag die Inzidenz der GBS-EOS in den Jahren 1993 – 2011 noch bei 2,06 pro 1000 Lebendgeburten pro Jahr. [3] Dies könnte durch die Verabreichung der intrapartalen antibiotischen Prophylaxe im Rahmen des hierorts durchgeführten risikobasierten Screenings erreicht worden sein. Es kommt jedoch jährlich zu einer beträchtlichen Anzahl Neugeborener mit verdächtigen Symptomen und klinisch eindeutigen Infektionen unklarer Ursache, die hospitalisiert und (empirisch) antibiotisch therapiert werden müssen. Als häufigster Risikofaktor für bestätigte kindliche bakterielle Infektion konnte der Status „Frühgeburt < 37 + 0 SSW“ identifiziert werden, gefolgt vom vorgeburtlichen Faktor „Preterm Rupture of Membranes > 18h“ an zweiter Stelle.

Die Analyse der durchgeführten antibiotischen Prophylaxe und Klassifizierung nach deren Korrektheit zeigte Verbesserungsmöglichkeiten auf. Diesbezüglich konnte außerdem gezeigt werden, dass bei bekanntem GBS-Status der Schwangeren häufiger antibiotisch abgeschirmt wurde als bei unbekanntem Status.

Schlussfolgerungen: Unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile der beiden verschiedenen Herangehensweisen an die Erfassung von Schwangeren unter Risiko, könnte sich die Einführung eines allgemeinen, abstrichbasierten Screenings positiv auf die Durchführung der intrapartalen antibiotischen Prophylaxe (IAP) und die Hospitalisierungsrate Neugeborener auswirken. Die aktuelle Arbeitsweise hat sich zwar als sehr effektiv in der Prävention der GBS-EOS erwiesen, dennoch könnte in Zusammenschau mit den verfügbaren Daten anderer Länder eine Dokumentation des Abstrich-Ergebnisses der zwischen 35. und 37. Schwangerschaftswoche durchgeführten Untersuchung im Mutter-Kind-Pass empfehlenswert sein. In Zukunft könnte außerdem ein intrapartales Real-Time-PCR-Screening vorteilhaft im Rahmen der Detektion GBS-kolonisierter Schwangerer und dem Management der IAP-Verabreichung eingesetzt werden.

Abstract

Introduction: The aim of this thesis is the analysis of the occurrence of early-onset group B streptococcal (GBS) sepsis and adequate prophylactic methods with focus on the intrapartum antibiotic prophylaxis. A critical comparison between the two screening approaches, the risk-based and the general swab-based one, should be carried out using adequate scientific literature.

Following the literature-based introduction a survey using real data from the Department of Pediatrics and the Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical University of Graz should be conducted. This survey's purpose should lie in analyzing the effectiveness of the local common procedures and in drawing conclusions from the findings.

Methods: This thesis was carried out by in-depth literature research on the topic using PubMed. The electronic clinical databases OpenMedocs and PIA were searched to acquire data from mothers and newborns. These data were then transformed into charts and statistically evaluated using Microsoft Excel.

Results: Fortunately, severe forms of early-onset GBS disease have become rare events at our institution. During the study period from 2007 to 2018 we were able to identify six cases of culture proven GBS early onset sepsis, resulting in an incidence of 0,16 cases per 1000 livebirths per year. In comparison to this, the incidence of GBS-EOS between the years 1993 – 2011 was 2,06 cases per 1000 livebirths per year. [3]

This positive development may be due to the use of the intrapartum antibiotic prophylaxis following a risk-based screening approach. On the other hand, a significant number of newborns had to be hospitalized and (empirically) treated with antibiotics because of septic symptoms or proven bacterial infections of undetected origin. In search of risk factors for the development of a proven bacterial infection in newborns we found preterm newborns < 37 weeks of gestation at greatest risk, followed by cases presenting with preterm rupture of membranes > 18h.

However, intrapartum antibiotic prophylaxis has not always been carried out as recommended; therefore improvement would be possible. Furthermore, our data demonstrates, that women with known GBS-status were more often treated with antibiotic prophylaxis than those with unknown GBS-status.

Conclusion: Considering positive and negative aspects of both screening approaches, the introduction of general swab-based screening of all pregnant women could have beneficial effects on the performance of the intrapartum antibiotic prophylaxis and hospitalization rates of newborns. Despite the effectually carried out risk-based prevention of early-onset GBS-sepsis nowadays, the integration of general screening for GBS-colonization between 35. and 37. week of gestation followed by documentation of the result in the “Mutter-Kind-Pass” may be beneficial.

Prospectively, the use of real time-PCR testing in pregnant women under labour could improve GBS-screening-efficacy and the management of intrapartum antibiotic prophylaxis

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

1.1.1 Early-Onset-Neugeborenensepsis

Fieber, Bradykardie, Zyanose, Lethargie, Atemnot und Apnoe - die vordergründigen klinischen Manifestationen einer Sepsis bei Neugeborenen [1] sind gefürchtete Symptome auf einer Neugeborenen-Station.

Je nach zeitlichem Auftreten des Krankheitsbildes unterscheidet man eine Frühform, auch Early-Onset-Sepsis (EOS), und eine Spätform, auch Late-Onset-Sepsis (LOS) genannt. Grundsätzlich gilt, dass ein Krankheitsausbruch innerhalb der ersten sieben Tage nach Geburt als Early-Onset definiert wird. Die zeitliche Grenze verschiebt sich allerdings zunehmend nach unten, man spricht meist von einer Frühform, wenn die Sepsis innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Geburt auftritt. Bei ersten Sepsis-Symptomen innerhalb von acht Tagen bis drei Monaten nach der Geburt gilt die Definition einer LOS. [2] Während eine LOS meist durch einen milderen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist, besteht bei EOS die Gefahr einer sehr raschen Aggravation zum Multiorganversagen. Die EOS wird deutlich häufiger mit geburtshilflichen Komplikationen, wie zum Beispiel vorzeitigem Blasensprung, vorzeitiger Wehentätigkeit, Chorioamnionitis oder maternalem Fieber subpartu, in Verbindung gebracht. [1]

Diese Beobachtung hat zur Entwicklung des, in den folgenden Kapiteln erklärten, risikobasierten Screenings beigetragen. Im Rahmen dieser Arbeit soll der Fokus rein auf der EOS liegen. Die EOS betrifft zahlenmäßig hauptsächlich reife Neugeborene, obwohl Frühgeborene ein deutlich erhöhtes Erkrankungs-Risiko haben. [2] Auch die Letalität ist bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen höher. Diese ist erfreulicherweise innerhalb der letzten Jahrzehnte bei Reifgeborenen in Deutschland auf 4 % gesunken. [2]

Die häufigsten ursächlichen Pathogene für diese lebensbedrohliche Erkrankung sind in unseren Breiten laut statistischer Analyse der EOS-Fälle an der Grazer Universitätsklinik für Pädiatrie zwischen 1993 und 2011 an erster Stelle beta-hämolysierende Streptokokken der serologischen Gruppe B (GBS), gefolgt von E. coli. Andere Pathogene, wie zum Beispiel Enterokokken oder Koagulase-negative Staphylokokken sind sehr viel seltener als Sepsis-Auslöser zu nennen. [3]

Retrospektive Untersuchungen erkrankter Reifgeborener mit positiver Blutkultur haben ergeben, dass diese in den meisten Fällen bereits innerhalb ihrer ersten 48 Lebensstunden klinisch auffällig wurden. Über 90 % wurden sogar bereits innerhalb von 24 Stunden nach ihrer Geburt symptomatisch. [2] Es hat sich jedoch auch gezeigt, dass bei „Blutkultur positiver“ Early-Onset-GBS-Sepsis auch erst zwischen 48. und 72. Stunde post partum erste Symptome auftreten können. [2] Diese Erkenntnis zeigt, wie wichtig in solchen Fällen die genaue Exploration möglicher Risikofaktoren im Voraus sein kann, um eine Entscheidung in Bezug auf kindliche Überwachungsmaßnahmen treffen zu können.

Es ist weiters auch zu bedenken, dass in Deutschland nur etwa 10-20 % aller mit GBS infizierten Neugeborenen eine positive Blutkultur aufweisen. Das bedeutet, dass die Zahl der Erkrankten mit rein klinischer GBS-Sepsis die Zahl jener mit Blutkultur-positiver-Sepsis übersteigt. [2]

Eine Studie aus Schweden zeigt außerdem auf, dass es durch die Verabreichung der intrapartalen antibiotischen Prophylaxe eventuell zu einer beachtlichen Anzahl an Fällen mit „Verdacht auf GBS-Infektion“ ohne laborchemisches Korrelat kommen kann. Denn die Antibiose sei zwar in der Lage, die Keimvermehrung im Blut und Liquor des Neugeborenen einzudämmen, aber sie könne weder klinische Symptome lindern noch den Tod verhindern. Die Inzidenz der EOS durch GBS war laut der schwedischen Studie in den Jahren 1997-2001 mit 0,4 pro 1000 Geburten sehr niedrig, während der durch GBS verursachte Krankheitsfaktor in etwa drei Mal höher geschätzt wurde. [4]

Aus diesem Grund ist es umso wichtiger, die klinischen Zeichen und Symptome einer GBS-Infektion bei Neugeborenen mittels ausreichender Überwachung früh und gewissenhaft zu erkennen.

Die Hauptmanifestationen einer frühen GBS-Infektion sind Sepsis und Pneumonie, seltener kommt es zu Meningitis, Osteomyelitis oder Arthritis. [2]

Als klinische Kriterien der Early-Onset-Sepsis sind neben respiratorischen Symptomen wie Tachypnoe, Zyanose oder Apnoe auch kardiovaskuläre Symptome wie Bradykardie oder Hypotension zu nennen. Auch neurologische Symptome, zum Beispiel Lethargie oder Krämpfe, können auftreten. Ebenso gilt ein Sepsis-Verdacht bei verändertem Hautkolorit, verlängerter Rekapillarisationszeit, Fieber oder Hypothermie. [3]

1.1.2 Gruppe B-Streptokokken

Streptococcus agalactiae oder beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe B sind grampositive, aerobe Diplokokken.

Sie können anhand ihrer Oberflächen-Polysaccharide in 10 Untergruppen eingeteilt werden, wobei die Typen Ia, Ib, II, III und V für nahezu 95 % aller Infektionen bei Neugeborenen in den USA verantwortlich sind. Als wichtigster Virulenz-Faktor gelten Pilus-artige Strukturen, welche in Zukunft möglicherweise auch Angriffspunkt für Impfstoffe werden könnten. [5]

Gruppe B-Streptokokken (GBS) sind Teil der physiologischen Vaginalflora. In Nordamerika sind nach vorliegenden Daten 10 % bis 30 % aller Frauen damit kolonisiert [5], in Europa 6,5 % bis 36 % aller Schwangeren. [4] Asymptomatische vaginale Besiedelung mit GBS wurde bereits im Jahr 1935 beschrieben, der Gastrointestinaltrakt und die Urethra werden neben der Vagina als Keimreservoir angesehen. [4]

Eine Kolonisation des unteren Urogenitaltrakts kann chronisch, transient oder intermittierend sein. [5] Eine mittels Harnkultur nachgewiesene GBS-Bakteriurie während der Schwangerschaft kann als Hinweis auf eine hohe Keimdichte im Anogenitalbereich gedeutet werden. [2] Eine hohe Keimdichte wird wiederum mit einem höheren Risiko für den Krankheitsausbruch beim Neugeborenen in Verbindung gebracht [5] und ist außerdem assoziiert mit geburtshilflichen Komplikationen wie vorzeitigen Wehen und frühzeitigem Blasensprung. [5]

Obwohl die mütterliche Kolonisation mit GBS den größten Risikofaktor für die Entwicklung einer neonatalen GBS-Sepsis darstellt [6], tritt ohne prophylaktische Intervention nur bei etwa 1 % bis 2 % der Neugeborenen kolonisierter Mütter tatsächlich eine invasive EOS auf. [7] Ungefähr 50 % der Neugeborenen kolonisierter Mütter werden selbst von GBS kolonisiert, meist ohne pathologische Folgen. [8]

Die Zahl der kolonisierten Frauen und damit auch das Risiko der Entwicklung einer Neugeborenen-Sepsis unterliegt Schwankungen in verschiedenen Populationen und geografischen Regionen. [5] Während die Kolonisationsrate der Schwangeren mit GBS in Westeuropa 11 % bis 21 % beträgt, liegt diese in Skandinavien bei 24,3 % bis 36 %. [4]

Vaginale Besiedelung steht vermutlich in Assoziation mit sexueller Aktivität, Tampongebrauch, Feuchtigkeit, unregelmäßiger Händehygiene und jungem mütterlichen Alter. Diese Assoziationen sind allerdings nicht eindeutig bewiesen. [5]

Eine Besiedelung in der Frühschwangerschaft bedeutet auch nicht, dass die Schwangere zum Zeitpunkt der Geburt noch besiedelt sein muss. [5] Allgemein gültig ist, dass der Gastrointestinaltrakt als natürliches Haupt-Reservoir für GBS dient und damit höchst wahrscheinlich auch die Quelle der vaginalen Kolonisation darstellt. [7] Wie bereits erwähnt, zählen GBS zwar auch in der Vagina zum physiologisch vorherrschenden Mikrobiom, können aber unter bestimmten Umständen und beim Vorliegen von Risikofaktoren, zum Beispiel einer hohen Keimdichte, pathogen werden. [5]

Die habituelle Besiedelung des Gastrointestinaltrakts mit GBS würde auch erklären, warum eine Eradikation in größerem zeitlichen Abstand zur Geburt keine Keimfreiheit zum Zeitpunkt der Geburt garantiert. Eine antibiotische Prophylaxe vor Geburtsbeginn beziehungsweise vor dem Blasensprung führt in 67 % der Fälle von GBS-Kolonisation zu einer Re-Kolonisation zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft. [5] Ein Screening-Abstrich soll ebenfalls aufgrund einer möglichen transienten Besiedelung und der Tatsache, dass der Besiedelungsstatus variabel sein kann, möglichst im späten dritten Trimester erfolgen. Unter dieser Voraussetzung kann am wahrscheinlichsten der Besiedelungsstatus bei Geburt vorhergesagt werden. [7]

Oft ist die Ursache einer kindlichen Infektion das mit GBS infizierte Fruchtwasser. [2] Die Übertragung der Bakterien und damit die Grundlage für eine Early-Onset-Infektion geschieht vertikal, meist durch die Aszension der Streptokokken von der Vagina über die gesprungene Fruchtblase bis zum Fruchtwasser. An dieser Stelle ist auf das erhöhte Risiko einer Aszension bei vorzeitigem Blasensprung hinzuweisen. Es ist jedoch auch eine Aszension über die noch intakte Fruchtblase in die Fruchthöhle möglich. [7] Durch infiziertes Fruchtwasser kann es via Aspiration in die fetalen Lungen zu einer Bakteriämie beim Fetus kommen. [7]

Als weiterer Mechanismus der Übertragung ist die Passage des Kindes durch den mit Bakterien besiedelten Geburtskanal in Betracht zu ziehen. Hierbei können die Bakterien mit dem Gastrointestinaltrakt oder dem respiratorischen Trakt des Neonaten in Kontakt kommen und zu einer Besiedelung führen. Diese Form der Kolonisation resultiert aber meist in keiner Pathologie. [7]

1.1.3 Risikofaktoren

Für die Entwicklung einer frühen Form der Neugeborenenensepsis durch GBS gibt es einige bekannte und definierte Risikofaktoren, dargestellt in **Abbildung 1**.



Abbildung 1: Risikofaktoren für GBS-Infektion beim Neugeborenen

Einer der Haupt-Risikofaktoren ist, wie bereits erwähnt, die Besiedelung mit beziehungsweise der Nachweis von GBS im Anogenitalbereich der Schwangeren zum Zeitpunkt der Geburt. Weiters ist eine GBS-Bakteriurie während der Schwangerschaft als Hinweis auf eine hohe Keimdichte im Anogenitalbereich zu deuten und steht somit mit einem erhöhten Risiko der Keimübertragung in Verbindung. Wenn zwischen Blasensprung und Geburt 18 oder mehr Stunden vergehen oder bei der Mutter unter der Geburt $\geq 38^\circ \text{C}$ Fieber gemessen werden, besteht ebenso ein erhöhtes Risiko.

Vorsicht gilt auch bei Frühgeborenen $< 37 + 0$ SSW und Neonaten, deren Mütter bereits ein an GBS erkranktes Kind zur Welt gebracht haben. [2]

Diese Risikofaktoren gelten als Grundlage für die risikobasierte Herangehensweise an die GBS-Prävention in Ländern wie Österreich, England [9], Irland [10] oder Dänemark [8].

1.2 Screeningmethoden und Prophylaxe

Obwohl seit ungefähr 50 Jahren ein Link zwischen GBS und der EOS bekannt ist, wurde erst relativ spät ein Fokus auf Prävention und Therapie dieser Krankheit gelegt. [11]

Der erste dokumentierte Fall einer GBS-Neugeborenenensepsis stammt aus dem Jahr 1964. [4] Bereits in den 1970er Jahren wurden GBS in den USA als häufigste Verursacher neonataler Morbidität und Mortalität in Bezug auf Infektionen identifiziert. Erst Mitte der 1980er Jahre wurde die antibiotische Chemoprophylaxe im Rahmen von Beobachtungsstudien als wirkungsvolle Prävention der EOS bei Risikoschwangeren entdeckt. [7] Anfang der 1990er Jahre wurden erste Empfehlungen zur Prävention der EOS durch GBS in Deutschland veröffentlicht [2], im Jahr 1996 erstmals in den USA. [7]

Im Allgemeinen gibt es zwei verschiedene Herangehensweisen an die Detektion werdender Mütter, deren Feten in Gefahr sind, eine EOS durch GBS zu entwickeln. Beide haben zum Ziel, kolonisierte Frauen zu erfassen, um durch die intrapartale antibiotische Abschirmung der Mutter die Neonaten vor einer potentiellen Infektion zu bewahren.

Die ersten Leitlinien und Empfehlungen sprachen sich weder eindeutig für das risikobasierte noch für das screeningbasierte Vorgehen aus. Erst eine Revision der amerikanischen Leitlinien, die 2002 veröffentlicht wurde, sprach sich klar für das screeningbasierte Vorgehen aus. [2]

Auch anhand veröffentlichter Zahlen ist ein klarer Erfolg der prophylaktischen Maßnahmen über die Zeit zu erkennen. So wurden in den USA vor Einführung jeglicher Prävention jährlich etwa 7.500 GBS-Infektionen bei Neugeborenen verzeichnet. [7] Die Häufigkeit von GBS-Sepsis lag im Jahr 1990 bei 1,8 Fällen pro 1000 Geburten. [2] Bereits in den 1990er Jahren, nach Erscheinen erster Empfehlungen und Einführung der antibiotischen Prophylaxe, konnte ein deutlicher Rückgang dieser Fallzahlen beobachtet werden.[7] Nach Veröffentlichung der aktualisierten Leitlinien und der damit verbundenen Empfehlung zum allgemeinen Screening folgte ein weiterer Rückgang der Fälle mit EOS durch GBS. [7] Im Jahr 2010 betrug die Häufigkeit kulturgesicherter Fälle von GBS-Sepsis in den USA nur noch 0,26 pro 1000 Geburten. [2]

In vielen weiteren Ländern wurden im Laufe der Jahre Empfehlungen zur GBS-Prophylaxe veröffentlicht, die meisten unter ihnen sprechen sich für das generelle abstrichbasierte Screening aus. [2]

1.2.1 Risikobasiertes Screening

Diese Screeningmethode orientiert sich an vorhandenen klinischen Risikofaktoren für die neonatale Erkrankung an GBS-Sepsis. Nur wenn die Gebärende mindestens einen der in **Abbildung 1** dargestellten Risikofaktoren unter der Schwangerschaft beziehungsweise Geburt aufweist, erhält sie eine intrapartale antibiotische Prophylaxe. Das risikobasierte Screening stützt sich auf die allgemeine Aussage, dass 66 % aller Neugeborenen mit EOS durch GBS einem der definierten Risikofaktoren ausgesetzt waren. [8] Bei vorhandenen Risikofaktoren soll eine intrapartale antibiotische Prophylaxe verabreicht werden. Bei korrekter Durchführung soll diese in der Lage sein, 85-90 % der Fälle von EOS durch GBS verhindern zu können. [9]

Diese Herangehensweise wird zurzeit in Österreich verfolgt, es existiert allerdings keine offizielle Leitlinie wie in anderen Ländern, zum Beispiel den Niederlanden. Die 1999 erschienenen niederländischen Guidelines argumentieren diese Herangehensweise mit der relativ niedrig geschätzten Inzidenz von 0,9 GBS-Sepsis-Fällen pro 1000 Geburten vor Veröffentlichung jeglicher Leitlinien. Im Vergleich dazu lag unter diesen Bedingungen die geschätzte Inzidenz in den USA bei 1,1 - 3,7 GBS-Sepsis-Fällen pro 1000 Geburten. [12] Auch in Dänemark [8] und dem Vereinigten Königreich [9] vertraut man auf die risikobasierte Methode, um EOS-Fälle durch GBS zu verhindern.

Seit Einführung des risikobasierten Screenings beziehungsweise der intrapartalen antibiotischen Prophylaxe konnte im Laufe der Jahre 1993 bis 2011 ein deutlicher Rückgang an GBS-EOS an der Universitätsklinik Graz verzeichnet werden. [3] Auch die Inzidenz der GBS-EOS in Dänemark beträgt bei risikobasiertem Screening über einen mehrjährigen Beobachtungszeitraum nur 0,2 Fälle pro 1000 Geburten. [8]

Allerdings zeigt eine Studie aus dem Vereinigten Königreich, die bei 64 % der Mütter, deren Neugeborene eine EOS entwickelten, keine der obigen Risikofaktoren beobachtet hatte, mögliche Ungenauigkeiten der risikobasierten Methode auf.

Weiters: „Only 44 % of the mothers with risk factors were given IAP.“ [9]

Es konnte außerdem ein Anstieg der Rate an EOS durch GBS bei Neugeborenen im Vereinigten Königreich und Irland beobachtet werden. In den Jahren 2000 - 2001 betrug die GBS-Rate noch 0,48 pro 1000 Geburten, während diese in den Jahren 2014 - 2015 auf 0,57 pro 1000 Geburten anstieg. [9]

Auch eine in den Niederlanden durchgeführte Studie kam innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 25 Jahren zur Conclusio, dass die Einführung des risikobasierten Screenings zu keiner Reduktion der Inzidenz von GBS-EOS geführt hat. Als mögliche Gründe für den 60-prozentigen Anstieg der Inzidenz invasiver GBS-Infektionen (EOS und LOS) innerhalb der Studienperiode werden geänderte medizinische Praktiken, unterschiedliche Nachweismethoden und Veränderungen in der Population und der Pathogenität des Keims genannt. Trotz dieser Vermutungen und der insgesamt niedrigen Inzidenz sprechen sich die Autoren aufgrund des nachgewiesenen, signifikanten Anstiegs von 0,11 GBS-EOS-Fällen pro 1000 Geburten im Jahr 1987 auf 0,19 Fälle pro 1000 Geburten im Jahr 2011 für eine alternative Screening-Methode aus. [13]

1.2.2 Abstrichbasiertes Screening

Laut deutscher Leitlinie, die sich an der bereits 2002 aktualisierten CDC-Leitlinie der USA orientiert, soll ein anogenitaler Abstrich auf GBS bei allen Schwangeren zwischen SSW 35 + 0 und SSW 37 + 0 durchgeführt werden. [2] Das Ergebnis des Abstrichs wird im Mutter-Kind-Pass dokumentiert. Diese Abstriche sollen vom Introitus vaginae und Anorektum (kombinierter Abstrich) erfolgen. [2] GBS-Kulturen sollen dann den Besiedelungsstatus zum Zeitpunkt der Geburt mit positiv prädiktiven Werten (PPW) von 69 % und negativ prädiktiven Werten (NPW) von 94 % vorhersagen können. [5]

Im Rahmen einer kanadischen Studie, die Vergleiche zwischen den Ergebnissen eines PCR-Tests zum Zeitpunkt der Geburt und denen des Standard-Screenings zwischen 35. und 37. SSW anstellte, konnte für letzteres eine Sensitivität von 84,3 % und eine Spezifität von 93,2 % feststellen. [5]

Neben den USA sehen auch andere Länder wie Belgien, Frankreich, Italien oder Kanada in der Empfehlung für das abstrichbasierte Screening einen Vorteil. Die abstrichbasierte Herangehensweise soll um mehr als 50 % wirkungsvoller in der Vermeidung der EOS durch GBS im Vergleich zur oben ausgeführten risikobasierten Methode sein. [2]

Trotz der Erfolge des allgemeinen GBS-Screenings lagen zum Zeitpunkt einer internationalen „Consensus Conference“ im Jahr 2013 weiterhin Fälle von falsch negativen Ergebnissen und nicht erfassten GBS-Kolonisationen bei Schwangeren vor. [14]

Dies zeigt auch eine in den USA durchgeführte Studie, wonach 61,4 % der an GBS-EOS erkrankten Neugeborenen von Müttern mit negativem Screeningergebnis aus dem dritten Trimester geboren worden waren. Bei 13,4 % der Erkrankten lag trotz des allgemeinen Screenings zum Zeitpunkt der Geburt ein unbekannter GBS-Status der Schwangeren vor. [15]

Diese Ergebnisse könnten eine Folge suboptimal durchgeführter Abstrichnahmen und nicht idealer Transportbedingungen, von unterschiedlicher mikrobiologischer Prozessierung und sogar von oraler antibiotischer Therapie und individueller Intimhygiene zum Zeitpunkt der Abstrichnahme sein. Im Gegensatz dazu wird auch von positiv gescreenten Schwangeren berichtet, die zum Zeitpunkt der Geburt keine GBS-Kolonisierung mehr aufweisen und somit unnötigerweise eine IAP erhalten. [14]

Eine im Februar 2020 veröffentlichte, überarbeitete Version der amerikanischen CDC-Leitlinie empfiehlt das antepartale GBS-Screening aller Schwangeren, allerdings erst im Zeitraum zwischen Gestationswoche 36 + 0 bis 37 + 6. Das Resultat der GBS-Kultur soll folgend für fünf Wochen gültig sein. Der aktualisierte Screening-Zeitraum soll somit die bestmögliche Vorhersage des Besiedelungsstatus zum Zeitpunkt der Geburt bis zumindest Schwangerschaftswoche 41 + 0 gewährleisten können. Bei Überschreitung der fünfwöchigen Gültigkeit eines negativen Screening-Ergebnisses wird eine erneute Testung empfohlen.

Der spätere Screening-Zeitraum wird außerdem von der Empfehlung gestützt, allen Schwangeren mit unbekanntem GBS-Status bei einer Geburt vor der 37. + 0 Schwangerschaftswoche eine intrapartale antibiotische Prophylaxe anzubieten. [16]

Konträr dazu spricht sich eine englische Leitlinie klar gegen das generelle Screening von Schwangeren aus.

Diese Empfehlung stützt sich auf die Argumentation, dass viele Frauen natürlicherweise mit GBS kolonisiert seien, während nur in wenigen Fällen, konkret in 1-2 % der Fälle [16], GBS-Infektionen bei Neugeborenen auftreten würden. [17]

Ein Screening in der Spätschwangerschaft könne nicht vorhersagen, ob Neugeborene an einer Infektion erkranken würden. [17]

Außerdem sei kein Screening-Test vollkommen verlässlich, negativ getestete Schwangere könnten zum Zeitpunkt der Geburt trotzdem von GBS besiedelt sein.

Es muss auch darauf hingewiesen werden, dass in vielen Fällen von GBS-EOS frühgeborene Kinder betroffen sind. Dieser Aspekt untermauert das Argument, dass bei Frühgeborenen ein Screening zwischen 35. und 37. Schwangerschaftswoche oft ohnehin zu spät angesetzt sei. [17]

Die Erfassung einer durch das generelle, abstrichbasierte Screening deutlich größeren Anzahl an GBS-kolonisierten Schwangeren geht auch mit der häufigeren Indikation zur Verabreichung einer intrapartalen antibiotischen Prophylaxe einher.

Viele Schwangere werden somit antibiotisch therapiert, obwohl zum Zeitpunkt der Geburt möglicherweise gar keine Gefahr mehr für das Kind besteht. Diese medikamentöse Intervention birgt neben der Gefahr einer möglichen Resistenzentwicklung allerdings auch weitere Risikofaktoren.

Es könnten bei der Mutter eventuell Anaphylaxien ausgelöst werden, während bei Neugeborenen ein Effekt auf die mikrobiologische Dickdarmflora mit Auswirkung auf das Immunsystem diskutiert wird. Diese Auswirkung könnte wiederum das Erkrankungsrisiko für Allergien, Asthma oder Übergewicht beeinflussen. [17, 14]

Trotz erfolgreicher Senkung der Inzidenzraten durch generelles, abstrichbasiertes Screening konnte somit Verbesserungspotential in Bezug auf die Verhinderung von GBS-EOS erfasst werden. Vor allem im Rahmen von Frühgeburten mit einhergehend unbekanntem GBS-Status der Schwangeren und in Anbetracht der bestehenden Wahrscheinlichkeit falsch negativer Screening-Ergebnisse könnte eine intrapartale Testung mittels Real-Time-PCR Abhilfe schaffen. [16, 15] Dieses Thema soll erneut in der Diskussion aufgegriffen werden.

1.2.3 Prophylaxe

Liegt mindestens einer der in **Abbildung 1** dargestellten Risikofaktoren vor oder wurde via abstrichbasierten Screenings eine GBS-Besiedelung nachgewiesen, erhält die werdende Mutter zum Zeitpunkt der Geburt eine intravenöse antibiotische Prophylaxe.

Der Zeitpunkt der Verabreichung wird definiert durch Wehenbeginn beziehungsweise Zeitpunkt des Blasensprungs.

Die erste Gabe des Antibiotikums sollte mehr als vier Stunden vor Geburt passieren, da diese Vorgehensweise auch einen möglichst sicheren antibiotischen Effekt auf das Neugeborene gewährleistet.

Erfolgt die erste Antibiotikagabe ≤ 4 Stunden vor der Geburt, könnte die Wirksamkeit der intrapartalen antibiotischen Prophylaxe herabgesetzt sein. Jüngeren Daten zufolge soll bereits eine Verabreichung ≥ 2 Stunden vor Geburt einen akzeptablen Schutz des Neugeborenen gewährleisten können. Wird die erste Antibiotikagabe jedoch < 2 Stunden vor Geburt verabreicht, muss deren Effektivität stark hinterfragt werden. [2, 16]

Ab korrekter erster Verabreichung stellt die intravenöse Gabe von Penicillin G, beginnend mit 5 Mio. IE und danach 2,5 Mio. IE alle vier Stunden bis zur Geburt, die leitliniengerechte Therapie der ersten Wahl nach deutscher Leitlinie dar. Als Alternative kommt Ampicillin (initial 2g i.v. und danach 1g i.v. alle 4h) zum Einsatz. Durch das breitere Wirkspektrum hat es allerdings Nachteile gegenüber der Penicillin-Therapie, es könnte möglicherweise sogar zur Resistenzentwicklung bei Gram-negativen Erregern beitragen. [2]

Sollte bei der Patientin eine Penicillinallergie vorliegen, erfolgt die Antibiose zunächst mit Cefazolin oder einem anderen Cephalosporin der zweiten Generation, da kaum Resistenzen gegenüber GBS beschrieben werden. Wenn auch gegen Cefazolin eine Allergie zu befürchten ist oder vorliegt, sollte als Alternative Clindamycin zum Einsatz kommen. Da allerdings die Makrolidresistenzen bei GBS innerhalb der letzten Jahre gestiegen sind, sollte vor Verabreichung eine Resistenztestung im Labor erfolgen. [2]

Aufgrund hoher Resistenzraten gegenüber des vormals als Cephalosporin-Alternative empfohlenen Erythromycin und seiner eingeschränkten Plazentagängigkeit wird dieses nicht mehr zur Verwendung im Rahmen der IAP empfohlen. Sollte bei Penicillin-Unverträglichkeit mit hohem Anaphylaxie-Risiko eine Unempfindlichkeit der Erreger auf Clindamycin festgestellt werden, kommt als einzige wirksame Alternative Vancomycin zum Einsatz. [16]

Generell ist jedoch bei Standard-Befunden keine Resistenztestung auf Penicillin oder Cephalosporin nötig, es gibt keine relevanten Hinweise auf GBS-Stämme mit Resistenzen gegen diese Medikation. [2]

In Österreich gibt es keine offizielle Leitlinie zur GBS-Prophylaxe.

Die Klinische Abteilung für Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz hält sich an eine bewährte, hauseigene, jedoch etwas abgewandelte Version der deutschen AWMF-Leitlinie, dargestellt in **Abbildung 2**.

Die Mütter drohender Frühgeburten, definiert als erfolgter Blasensprung oder unstillbare Wehentätigkeit vor der 37. SSW, erhalten unmittelbar nach stattgehabtem Blasensprung beziehungsweise bei Erstvorstellung mit vorausgegangenem Blasensprung eine antibiotische Prophylaxe mit Ampicillin/Sulbactam (Unasyn 3g alle 8h). Dies gilt sowohl für Frauen mit bekanntem als auch unbekanntem GBS-Status. Bis vor fünf Jahren kam an dieser Stelle alternativ Amoxicillin/Clavulansäure zum Einsatz.

Kommt es bei einer Schwangeren nach der 37. SSW zu einem vorzeitigen Blasensprung, der mindestens 18 Stunden zurückliegt, wird ebenso antibiotisch abgeschirmt. Dazu wird bei unbekanntem GBS-Status ebenfalls Ampicillin/Sulbactam alle 8h verabreicht.

Bei bewiesener, dokumentierter GBS-Besiedelung der Gebärenden, mit und ohne zusätzliche/n Risikofaktoren, wird die intrapartale Antibiose in Form von Penicillin G-Gaben alle 4h durchgeführt.

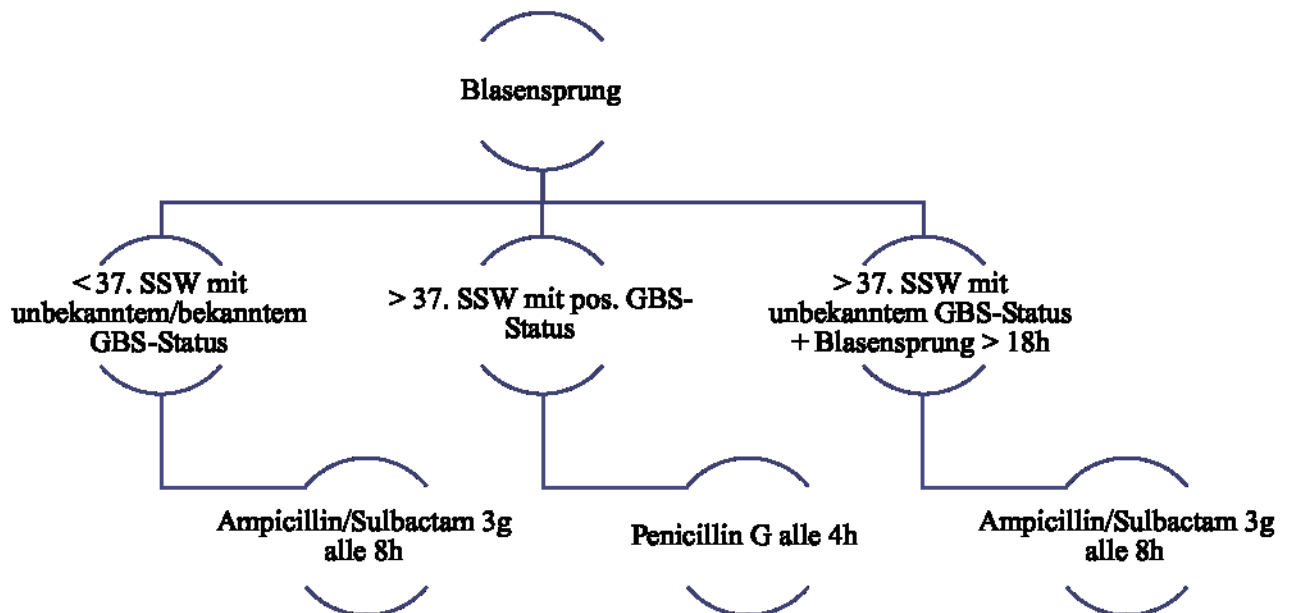


Abbildung 2: Richtlinien zur Verabreichung der intrapartalen antibiotischen Prophylaxe an der Klinischen Abteilung für Geburtshilfe Graz

Ausnahmeregelungen bezüglich der Form der intrapartal zu verabreichenden antibiotischen Prophylaxe werden in **Abbildung 3** dargestellt.

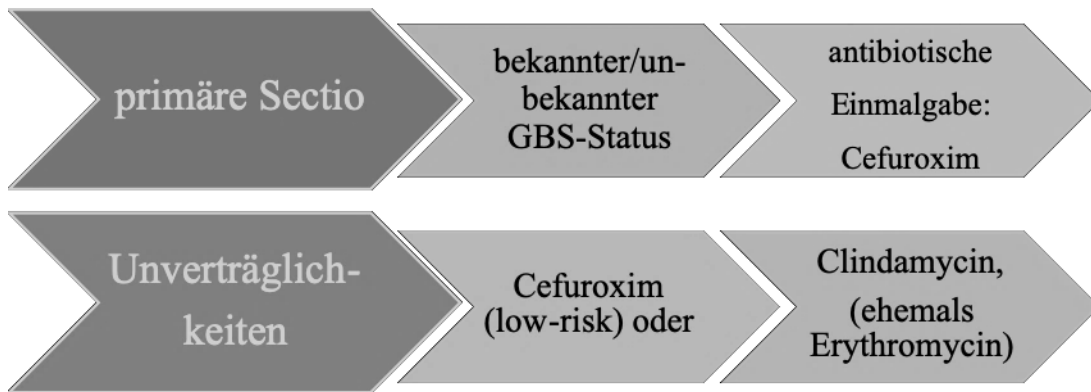


Abbildung 3: Ausnahmeregelungen der antibiotischen Prophylaxe

Eine Ausnahme kommt bei primärer Sectio, also einem Kaiserschnitt am wehenlosen Uterus und bei intakter Fruchtblase, zu tragen.

In diesem Fall wird auch bei positivem GBS-Status der Schwangeren keine IAP verabreicht, sondern lediglich die übliche antibiotische Abdeckung mittels Einmalgabe des Cephalosporins Cefuroxim, kurz vor Sectio-Beginn durchgeführt.

Besteht bei Indikation zur IAP mit Penicillin G oder Ampicillin/Sulbactam der Verdacht einer Unverträglichkeit, kommen alternativ Cefuroxim bei geringem Risiko für eine anaphylaktische Reaktion oder Clindamycin alle 8h zum Einsatz. Erythromycin wurde aufgrund steigender Resistenzraten in den letzten Jahren nicht mehr als Alternative der ersten Wahl eingesetzt.

1.3 Vorgehen beim Neugeborenen

1.3.1 Neugeborene mit Verdacht auf bakterielle Infektion

Weisen Neugeborene klinische Zeichen einer bakteriellen Infektion auf, sollen sie umgehend zur weiteren Abklärung, Überwachung und Behandlung auf einer neonatologischen Station aufgenommen werden. Dies gilt für alle Neugeborenen, unabhängig von mütterlichen Risikofaktoren und der eventuellen Verabreichung einer intrapartalen antibiotischen Prophylaxe. [2]

1.3.2 Neugeborene ohne Verdacht auf bakterielle Infektion

1.3.2.1 Mütter mit positivem GBS-Abstrich (oder unbekanntem GBS-Status)

Stellt der GBS-Status der Mutter den einzigsten prä- oder intrapartalen Risikofaktor bei einem klinisch unauffälligen Kind dar, wird eine engmaschige klinische Überwachung für mindestens 48 Stunden empfohlen. Das gilt unabhängig davon, ob die Mutter die intrapartale antibiotische Prophylaxe erhalten hat oder nicht.

Bei klinisch unauffälligen Kindern von GBS-positiven Müttern beziehungsweise von Müttern mit unbekanntem GBS-Status aber vorliegenden Risikofaktoren gilt Folgendes, unabhängig von der intrapartalen antibiotischen Prophylaxe: Die Neugeborenen müssen für mindestens 48 Stunden engmaschig klinisch überwacht werden. Diagnostisch unterstützend können Laboruntersuchungen auf bestehende Infektion (Differentialblutbild, IL-8 / IL-6, CRP) in Betracht gezogen werden. [2]

1.3.2.2 Mütter mit negativem GBS-Status

Bei klinisch unauffälligen Neugeborenen und fehlenden prä- beziehungsweise intrapartalen mütterlichen Risikofaktoren kann eine Neugeborenen-Versorgung nach der Leitlinie Betreuung des gesunden Neugeborenen im Kreißsaal und während des Wochenbettes der Mutter (AWMF Nr. 024/005) erfolgen.

Bei klinisch unauffälligen Kindern und Geburt unter Risikofaktoren wird wiederum eine engmaschige klinische Überwachung (mindestens 48 Stunden) mit optional laborchemischer Infektionsdiagnostik empfohlen. [2]

1.4 Ausblick und Zielfragestellung

Ein Krankenhaus in West London führte aufgrund erhöhter Raten an GBS-EOS trotz Durchführung des risikobasierten Screenings eine Studie im Zeitraum zwischen März 2014 und Dezember 2015 durch. Innerhalb dieses Zeitraums wurden alle werdenden Mütter zwischen der 35. und 37. SSW auf GBS getestet.

Dieses Vorgehen führte zu einem deutlichen Rückgang der Fälle von GBS-EOS im Vergleich zur unmittelbaren Zeitperiode davor. So lag die Inzidenz von GBS-EOS pro 1000 Geburten in den Jahren 2009 - 2013 bei 0,99, während sie in der Screening-Periode 2014 - 2015 bei 0,33 lag.

Nachdem die nationale Leitlinie jedoch ein risikobasiertes Vorgehen vorschreibt, stiegen die Fallzahlen nach Ende der Screeningperiode wieder deutlich an, die GBS-EOS-Inzidenz erhöhte sich auf 1,79 Fälle pro 1000 Geburten. Die Autoren der Studie sehen deshalb unter den lokalen Bedingungen dringende Empfehlung zum abstrichbasierten Screening. [9] Auch Studien aus anderen Ländern, wie zum Beispiel den Niederlanden, lassen einen solchen Trend erkennen. [2, 13]

Anhand dieser Datenlage ergibt sich die Frage, ob in Österreich die Eingliederung eines abstrichbasierten Screenings in die Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen einen nennenswerten Unterschied in der Inzidenz der GBS-EOS-Fälle bewirken könnte.

Wie bereits erwähnt, gibt es sowohl lokale Unterschiede in der Besiedelung mit GBS als auch unterschiedlich ausgelegte Herangehensweisen an das Screening im peripheren Facharzt-Bereich, an Kliniken und Krankenhäusern. Da auch die Dokumentation einer eventuell nachgewiesenen GBS-Besiedelung der Schwangeren nicht geregelt ist, besteht eventuell hohes Potential, eine Indikation zur intrapartalen Prophylaxe zu übersehen.

Auch in Fällen von Frühgeburtlichkeit, verdrängter Schwangerschaft oder keinen beziehungsweise nur unregelmäßigen Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen könnte Verbesserungspotential im Vorgehen zur Verhinderung von GBS-EOS-Fällen bestehen.

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit sollen die an der Universitätsklinik Graz erhobenen Daten und Zahlen zur EOS durch GBS, zu dokumentierten Risikofaktoren beziehungsweise zum GBS-Besiedelungsstatus und der intrapartalen Prophylaxe kritisch betrachtet werden. Daraus sollen Schlüsse zur Effektivität der aktuellen Screeningsituation und Durchführung der Prophylaxe gezogen werden.

Seit der Einführung der intrapartalen antibiotischen Prophylaxe konnte in Graz ein signifikanter Rückgang in Bezug auf GBS bei an Sepsis erkrankten Neugeborenen verzeichnet werden. Während im Zeitraum von 1991 bis 1993 noch eine Inzidenz von 5,9 Fällen von GBS-Sepsis pro 1000 Lebendgeburten dokumentiert worden war, betrug diese in den Jahren 1998 bis 2000 nur noch 1,7. Dies entspricht einem Rückgang der GBS-EOS-Fälle um 70 Prozent. [3]

Die Zielfragestellung soll aufdecken, ob mit der derzeitigen Herangehensweise die Schwangeren unter Risiko ausreichend identifiziert und behandelt werden können oder ob es Potential zur Vermeidung unnötiger Sepsis- beziehungsweise Krankheits-Fälle mit folgender Hospitalisierung der Neugeborenen gibt.

2 Material und Methoden

Ausgehend von der Suche nach Blutkultur-positiven GBS-EOS-Fällen bei Neugeborenen an der Universitätsklinik für Neonatologie Graz wurden retrospektiv die Daten von insgesamt 1.997 Neugeborenen und ihren Müttern mittels Suchparametern aus Medocs erhoben und analysiert. Die Suchparameter bezogen sich auf rein kindliche Diagnosen und ICD-10-Codes.

Parameter für die Freitextsuche waren: early onset sepsis, GBS, Streptokokken B, Streptokokken-Sepsis, E.coli-Sepsis, Sepsis, septic shock, StrepB, Strep B.

ICD-10-Codes, nach denen gesucht wurde, lauteten: P36.- (Bakterielle Sepsis beim Neugeborenen), P23 (Angeborene Pneumonie durch Streptokokken), G00.- (Bakterielle Meningitis), B95.- (Streptokokken und Staphylokokken als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind) und P02.- (Schädigung des Fetus und Neugeborenen durch Komplikationen von Plazenta, Nabelschnur und Eihäuten; Amnioninfektionssyndrom beim Neugeborenen und Schädigung).

Mithilfe der Medocs-Datenabfrage konnten Falldaten aus insgesamt 11 Jahren, genauer gesagt von 2007 bis 2018, akquiriert werden.

Aus den ursprünglich 1.997 aus Medocs erhobenen Fällen konnten 428 in die endgültige Analyse eingeschlossen werden.

Davon erfüllten sechs Fälle die Kriterien einer mittels Blutkultur bestätigten GBS-Sepsis beim Neugeborenen.

Diese sechs Fälle sollen folgend primär analysiert und mittels deskriptiver Statistik dargestellt werden. Auch die restlichen eingeschlossenen Fälle werden in Bezug auf vorliegende Risikofaktoren und Verabreichung der intrapartalen antibiotischen Prophylaxe genauer betrachtet.

2.1 Werkzeuge

Für die Einleitungskapitel mit Basisinformationen zu GBS und der von ihnen ausgelösten Sepsis sowie auch zu themenrelevanten Daten aus anderen Ländern wurden hauptsächlich Publikationen und Leitlinien aus Pubmed verwendet.

Der erste Teil dieser Diplomarbeit wurde somit mithilfe von Literaturrecherche verfasst, während sich der analytische Teil auf die aus Medocs akquirierten Falldaten stützt.

Diese Daten wurden mithilfe des Programms Microsoft Office Excel Version 16.28 in Tabellen überführt, geordnet und schließlich statistisch ausgewertet. Zur Darstellung in Grafiken und Diagrammen wurden die Programme Microsoft Office Word Version 16.22 und Microsoft Office Excel Version 16.28 verwendet.

2.2 Einschlusskriterien für statistische Auswertung

Aus den 1.997 aus Medocs erhobenen Fällen mit mindestens einem zutreffenden, oben genannten Suchparameter, konnten insgesamt 428 Fälle zur Analyse herausgefiltert werden.

Die Herangehensweise an die Datenakquirierung gestaltete sich dabei folgendermaßen: von den 1.997 Fällen wurden primär jene Fälle ausgeschlossen, welche die Kombination *keinen Risikofaktor und auch keinen Verdacht auf bakterielle Infektion beziehungsweise keine bakterielle Infektion* aufwiesen. Außerdem mussten Fälle ausgeschlossen werden, zu denen die Geburts- und Schwangerschaftsdaten nicht im Geburtendokumentationssystem PIA auffindbar waren. Daraus lässt sich schließen, dass als Bedingung für einen Einschluss in die Analyse die Geburt an der Universitätsfrauenklinik Graz erfolgt sein muss. Ausgenommen von den oben genannten Bedingungen war das Vorhandensein einer Blutkultur-bestätigten Gruppe B-Streptokokken-Sepsis beim Neugeborenen.

Anhand dieser Kriterien konnten 426 Neugeborene rekrutiert werden, die mit „V.a. bakterielle Infektion“, „bakterielle Infektion“ und „Early Onset Sepsis“ beziehungsweise einem gleichbedeutenden ICD-10-Code erstdiagnostiziert und an der Kinderklinik stationär aufgenommen worden waren und deren Mütter mindestens einen der bekannten Risikofaktoren aufgewiesen hatten.

Definierte Risikofaktoren waren: Fieber unter der Geburt, Harnwegsinfekt im Rahmen der Schwangerschaft/unter der Geburt, dokumentierter GBS-positiver Abstrich der Schwangeren, Kind mit GBS-Sepsis in der Vorgeschichte, Blasensprung > 18h vor Geburt sowie drohende Frühgeburt < 37. SSW. Fälle von GBS-positiven Müttern mit klinisch unauffälligen Kindern konnten nicht eingeschlossen werden, da die Neugeborenen in solchen Fällen zwar auf der Wochenbettstation beobachtet, aber nicht automatisch auf der Neugeborenenstation aufgenommen werden.

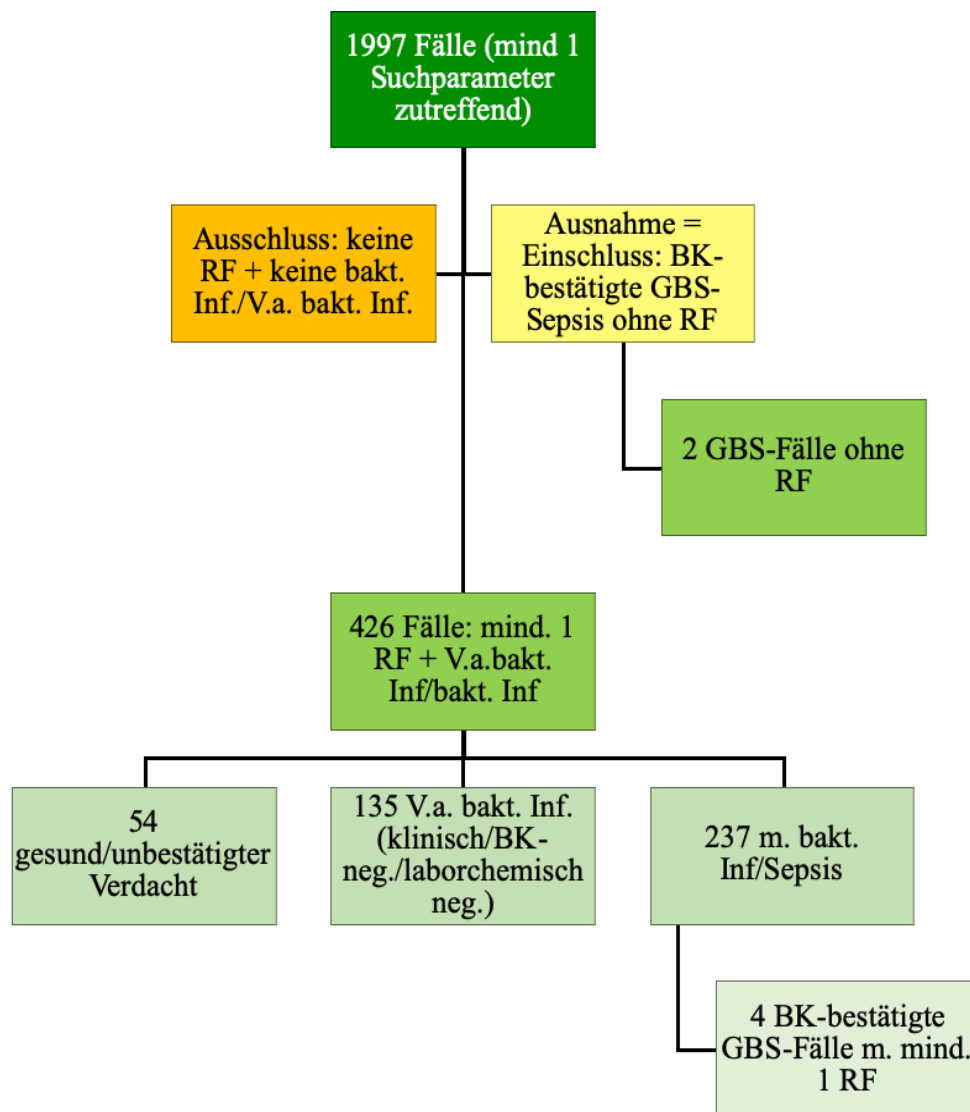


Abbildung 4: Grafische Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien

Bei 425 der 426 in die Analyse eingeschlossenen Fälle erfolgte die Geburt am LKH Graz. Eines der GBS-positiven Neugeborenen wurde in einem nahegelegenen Sanatorium zur Welt gebracht. Im Rahmen der Ausnahmekriterien konnten zwei weitere Fälle in die Analyse integriert werden. Beide Neugeborenen hatten eine mittels Blutkultur bestätigte GBS-Sepsis, während bei ihren Müttern keine Risikofaktoren vorlagen.

Insgesamt ergab sich somit eine Zahl von 428 Fällen, die anhand von kindlichen Medocs-Daten und Arztbriefen, sowie mütterlichen Daten und den Informationen zur Schwangerschaft und Geburt aus PIA in Tabellen überführt und geordnet werden konnten. Anhand dessen konnte, wie in **Abbildung 4** ersichtlich, eine erste, grobe Einteilung der 426 Fälle mit zumindest einem Risikofaktor in drei Gruppen erfolgen.

Bei 54 Neugeborenen konnte der ursprüngliche Verdacht auf eine bakterielle Infektion, der sich eventuell durch das Vorhandensein mütterlicher Risikofaktoren und kindlicher Auffälligkeiten ergeben hatte, erfreulicherweise widerlegt und die Kinder als gesund klassifiziert werden. Diese werden in **Abbildung 5** in Hellblau dargestellt.

Werden Neugeborene an der Geburtenklinik in Graz mit dem klinischen Bild einer Infektion oder eines SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) auffällig, werden sie bei Verdacht auf bakterielle Infektion rasch empirisch antibiotisch therapiert. Bei Widerlegung des Krankheitsbildes wird die Antibiose jedoch auch rasch wieder abgesetzt.

Bei 135 Neugeborenen, gezeigt durch den gelben Sektor in **Abbildung 5**, gab es keinen deutlichen laborchemischen Anhaltspunkt für eine bakterielle Infektion. Diese Kinder wiesen allerdings klinische Zeichen einer Infektion auf, weshalb die Diagnose „Verdacht auf bakterielle Infektion“ weiterhin bestehen blieb und teilweise auch eine (kurzfristige) Therapie nötig war.

Bei 237 Neugeborenen konnte laborchemisch und/oder klinisch beziehungsweise mittels Blutkultur eine bakterielle Infektion oder Sepsis festgestellt werden, aus dieser Gruppe gingen auch die restlichen 4 der 6 Blutkultur-bestätigten GBS-Sepsis-Fälle hervor. In **Abbildung 5** werden diese 237 Fälle zusammen mit den beiden GBS-EOS-Fällen ohne mütterliche Risikofaktoren durch den dunkelblauen Kreisabschnitt repräsentiert.

Unter den Begriff „bakterielle Infektion“ können auch z.B. Pneumonien oder andere Infektionen fallen, die nicht eindeutig als solche klassifiziert werden konnten und nicht automatisch mit einer Sepsis gleichzusetzen sind.

Aus arbeitstechnischen Gründen werden in dieser Arbeit die beiden Gruppen als große Gruppe mit bestätigter „bakterieller Infektion/Sepsis“ zusammengefasst genannt.

Betrachtet man nun alle 428 in die Analyse eingeschlossenen Fälle hinsichtlich der Einteilung in die drei oben bereits genauer beschriebenen Gruppen „unbestätigter Verdacht auf bakterielle Infektion“, „Verdacht auf bakterielle Infektion“ und „bestätigte bakterielle Infektion/Sepsis“, ergibt sich folgende Aufteilung.

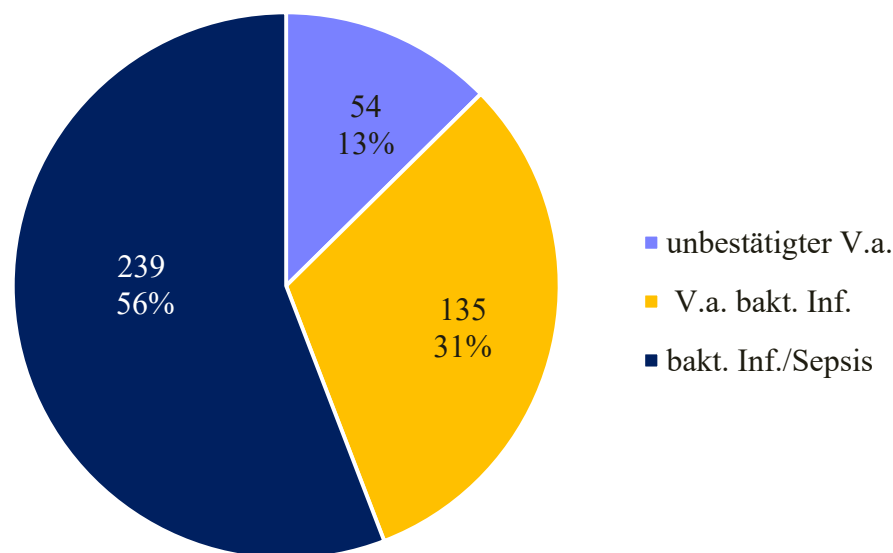


Abbildung 5: Gruppeneinteilung aller eingeschlossenen 428 Fälle

In **Abbildung 5** ist ein deutliches Überwiegen der mit bakterieller Infektion beziehungsweise Sepsis diagnostizierten Fälle zu erkennen. Bei mehr als der Hälfte aller eingeschlossenen Fälle, genau bei 56 %, wurde die Verdachtsdiagnose klinisch, durch Laborparameter oder eine Blutkultur bestätigt. Die restlichen 44 % wiesen entweder unklare beziehungsweise rein klinische Infektionszeichen auf, der Verdacht auf eine bakterielle Infektion konnte weder widerlegt noch bestätigt werden (31 %), oder der anfängliche Verdacht erwies sich nach Abklärung und Beobachtung als unbestätigt (13 %).

Abbildung 6 zeigt eine grafische Darstellung des Fallzahl-Verlaufs über die Zeit. Dabei ist zu beachten, dass das erste Jahr der Medocs-Abfrage als eventuell nicht vollständig bezüglich der rekrutierten Fallzahlen erachtet werden muss. Im Jahr 2007 datiert die erste Diagnose mit Mai 2007.

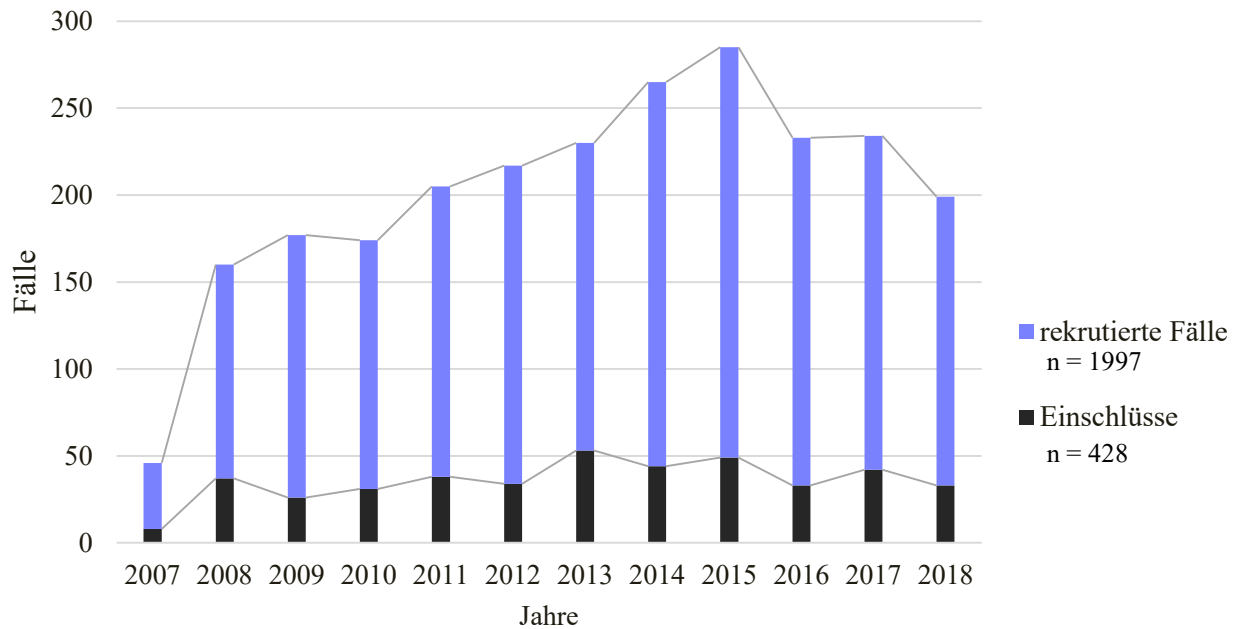


Abbildung 6: Grafische Darstellung des Fallzahl-Verlaufs über den Beobachtungszeitraum

Die Jahre 2013 und 2015 sind insofern erwähnenswert, als dass im Jahr 2013 am meisten Fälle für die Analyse rekrutiert werden konnten und das Jahr 2015 die größte Anzahl an Fällen mit passenden Suchparametern aus der Medocs-Abfrage lieferte. Diese Jahre markierten den Höhepunkt der sogenannten „Flüchtlingswelle“, was zu einem starken Anstieg der Geburtenzahlen bei gleichzeitig kaum nach österreichischem Mutter-Kind-Pass-Schema betreuten Schwangerschaften führte. Diese Zahlen weisen darauf hin, wie hilfreich in Fällen von kaum bis gar nicht betreuten Schwangerschaften ein rasch durchführbarer, nicht kulturbasierter Screeningtest sein könnte, um intrapartal GBS-kolonisierte Schwangere identifizieren zu können. [14]

Außerdem ist ein deutlicher, fast linearer Anstieg der Zahl an Neugeborenen mit passenden Suchparametern (Sepsis, GBS-Sepsis, ICD-10-Codes etc.) bis zum Jahr 2015 zu verzeichnen. Dies spricht gleichzeitig dafür, dass in diesen Jahren stetig mehr Kinder mit diesen Diagnosekriterien an der Kinderklinik Graz aufgenommen worden sind.

Von 2015 bis 2018 sind diese Zahlen allerdings rückläufig, was an den leicht sinkenden Geburtenzahlen ab dem Jahr 2015, der optimierten antibiotischen Prophylaxe der Schwangeren oder aber auch an strengeren Diagnosekriterien liegen könnte. Mögliche Ursachen werden im Kapitel Diskussion erneut aufgegriffen und erörtert.

2.3 Analyse

Der primäre Fokus lag auf der Analyse der sechs Fälle mit Blutkultur-bestätigter GBS-Sepsis. Diese wurden hinsichtlich der auftretenden Risikofaktoren und deren Häufigkeit untersucht, auch Geburtsmodus und GBS-Status der Mütter wurden betrachtet. Als weiterer wichtiger Aspekt wurden Erhalt beziehungsweise Nichterhalt einer intrapartalen antibiotischen Prophylaxe mit vorliegenden Risikofaktoren verglichen und daraus Schlüsse gezogen.

Um weitere Erkenntnisse in Bezug auf das risikobasierte Screening und dessen Effektivität gewinnen zu können, wurden auch alle anderen Fälle in weitere Analysen einbezogen. Da es sich hierbei um eine weit größere Fallzahl handelte als bei der primären Analyse der BK-bestätigten GBS-Sepsis-Fälle, konnten mit größerer Wahrscheinlichkeit gültige Erkenntnisse aus der Auswertung gewonnen werden. Bei diesen erweiterten Analysen lag der Fokus auf drei großen Punkten:

a) *Fälle mit V.a./bestätigter bakterieller Infektion/Sepsis*

Die betroffenen Fälle wurden hinsichtlich des Geburtsmodus, der vorliegenden mütterlichen Risikofaktoren und des Blutkultur-Ergebnisses der Neugeborenen untersucht.

b) *GBS-Status der werdenden Mütter*

Es wurde eine Aufstellung angefertigt, die die Beziehung zwischen GBS-Status der Mütter und der Häufigkeit der Diagnosen „Verdacht auf bakterielle Infektion“ oder „bestätigte bakterielle Infektion/Sepsis“ beim Neugeborenen verdeutlichen soll.

c) *IAP: Vergleiche*

Unter diesem Punkt wurde ein Vergleich zum Erhalt oder Nichterhalt einer intrapartalen antibiotischen Prophylaxe beim Vorliegen unterschiedlicher Risikofaktoren aufgestellt. Hierbei sollte analysiert werden, welche Wirkung ein bekannter GBS-Status der Mutter auf die (korrekte) Verabreichung der intrapartalen Antibiose haben kann.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Blutkultur-bestätigte Gruppe B-Streptokokken-Sepsis

Aus der Medocs-Datenabfrage und folgender Recherche und Aufarbeitung konnten über einen Zeitraum von elf Jahren sechs Neugeborene mit via Blutkultur verifizierter EOS durch GBS identifiziert werden.

Dies ist gleichzusetzen mit der Aussage, dass in etwa alle zwei Jahre (genau: 1, 8) ein Fall mit diesem Krankheitsbild auftritt. Es konnte somit über die Jahre 2007 - 2018 eine Inzidenz von 0,16 pro 1000 Lebendgeburten errechnet werden:

Innerhalb des Untersuchungszeitraums von 2007 bis 2018 gab es 36.897 Lebendgeburten, was einem jährlichen Durchschnitt von 3.354 Geburten entspricht. Über die elf Jahre konnten sechs bestätigte GBS-EOS-Fälle identifiziert werden, durchschnittlich kam es pro Jahr somit zu 0,55 Fällen:

$$0,55 / 3354 = 0,00016398$$

Aus dieser Berechnung ergibt sich eine Inzidenz von 0,16 pro 1000 Lebendgeburten pro Jahr.

Im Vergleich dazu resultiert aus der Berechnung der Inzidenz über die Jahre 1993 - 2011 noch eine Fallzahl von 2,06 pro 1000 Lebendgeburten. Innerhalb der 18-jährigen Zeitspanne konnten bei einem jährlichen Durchschnitt von 2.700 Geburten insgesamt 100 bestätigte GBS-EOS-Fälle nachgewiesen werden. [3] Daraus ergibt sich eine Zahl von durchschnittlich 5,6 Fälle pro Jahr:

$$5,56 / 2700 = 0,00205926$$

Aus dieser Berechnung ergibt sich wiederum eine Inzidenz von 2,06 pro 1000 Lebendgeburten pro Jahr.

Es muss jedoch darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei dem Großteil der auffälligen Neugeborenen keine Blutkultur abgenommen wurde beziehungsweise gelungen ist oder kein Keimwachstum dokumentiert ist. Wir können daher nicht mit hundertprozentiger Sicherheit weitere GBS-Infektionen, die nicht mittels Blutkultur bestätigt worden sind, bei Neugeborenen mit „bakterieller Infektion/Sepsis“ ausschließen. Gedanken und grafische Analysen diesbezüglich finden sich in folgenden Kapiteln beziehungsweise werden in der Diskussion behandelt.

Außerdem muss darauf hingewiesen werden, dass ein Neugeborenes mit via Blutkultur bestätigter GBS-Sepsis in einer Privatklinik geboren wurde und aus diesem Grund keine Details zu Schwangerschaft und Geburt beziehungsweise zur Verabreichung der intrapartalen Antibiose vorliegen. Hier konnte nur auf die anamnestisch erfassten Informationen, die dem Arztbrief entnommen wurden, zurückgegriffen werden.

Alle sechs Neugeborenen mit bestätigter GBS-EOS konnten nach ihrem stationären Aufenthalt und der einhergehenden antibiotischen Therapie genesen nach Hause entlassen werden.

3.1.1 Risikofaktoren

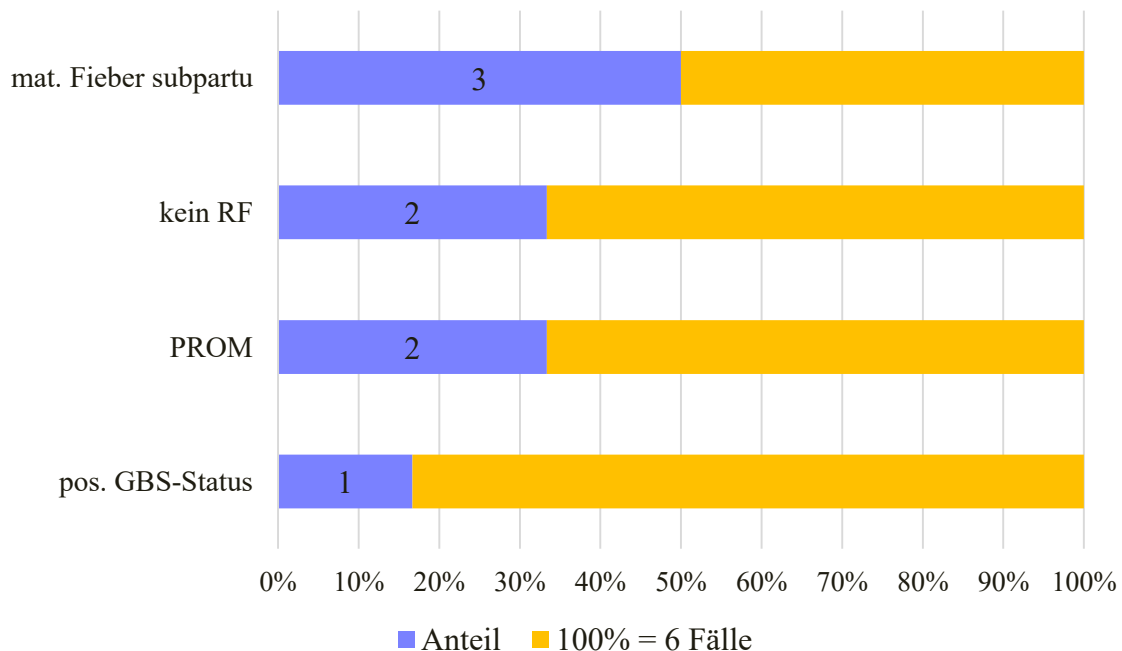


Abbildung 7: Häufung der Risikofaktoren bei GBS-EOS-Fällen

Abbildung 7 zeigt eine Aufstellung der Häufigkeiten einzelner Risikofaktoren die sechs Blutkultur-bestätigten GBS-Sepsis-Fälle betreffend. Durchschnittlich lag pro Fall ein Risikofaktor vor. Der am häufigsten auftretende präpartale Risikofaktor war maternales Fieber unter der Geburt, was bei drei der sechs Fälle vorlag und die Verabreichung einer intrapartalen antibiotischen Prophylaxe erforderte. An dieser Stelle muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Höhe der gemessenen Temperaturen in den meisten Fällen retrospektiv schwer zu erheben war und daher bei dokumentiertem „Fieber subpartu“ eine prophylaxewürdige Temperatur $\geq 38,0^{\circ}$ C angenommen wurde. Dies gilt auch für folgende Analysen.

An zweithäufigster Stelle der Risikofaktoren steht ein vorzeitiger Blasensprung ≥ 18 Stunden vor Geburt, wobei zwei der sechs Schwangeren diesen Risikofaktor aufwiesen. Nur eine Frau war antepartal GBS-positiv getestet worden, bei den restlichen fünf Fällen war kein Abstrich durchgeführt beziehungsweise kein Testergebnis dokumentiert worden. Unter den besagten sechs Fällen war kein Fall mit den Risikofaktoren „Kind mit GBS-EOS in der Vorgeschichte“ und „HWI beziehungsweise Bakteriurie während Schwangerschaft/Geburt“.

Besonders hervorzuheben ist auch die Tatsache, dass bei zwei der sechs Fälle keiner der definierten Risikofaktoren, also auch keine Indikation zur Verabreichung der intrapartalen Prophylaxe, vorlag. Es ist allerdings zu beachten, dass bei diesen beiden Fällen der GBS-Besiedelungsstatus zum Zeitpunkt der Geburt nicht bekannt war.

3.1.2 Intrapartale antibiotische Prophylaxe (IAP)

Zur Verabreichung der intrapartalen Prophylaxe bei den später mittels Blutkultur bestätigten (BK-bestätigten) GBS-Sepsis-Fällen ist zu sagen, dass vier der sechs Schwangeren keine antibiotische Abschirmung während der Geburt erhalten hatten.

Dies ist unter Berücksichtigung der Informationen, dass zwei Mal (außer unbekannter GBS-Status der Mutter) keinerlei Risikofaktoren vorlagen und dass die genauen Daten zu einer Geburt nicht erfasst werden konnten, zu betrachten.

Im Zuge einer Geburt (Fall 1) wurde eine Antibiose in Form einer Einmalgabe von Erythrocilin vor der Kaiserschnittentbindung verabreicht. Diese Art der Antibiose erfüllt allerdings nicht die Kriterien einer Leitlinien-gerechten intrapartalen antibiotischen Prophylaxe in Bezug auf die GBS-EOS.

Es handelte sich in diesem Fall um eine sekundäre Sectio im Rahmen der 1. Schwangerschaft einer 33-jährigen Frau mit unbekanntem GBS-Status.

Die Geburt in einem Geburtshaus wurde aufgrund des pathologischen CTGs abgebrochen, die Schwangere transferiert und das Kind im Gestationsalter von 37 + 1 Schwangerschaftswochen via Sectio an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe geboren. Unter allen sechs Fällen war dies die einzige Sectio. Weitere dokumentierte Risikofaktoren unter dieser Geburt waren „vorzeitiger Blasensprung $> 18h$ “ (ca. 23 Stunden vor Sectio) und „maternales Fieber subpartu“, weshalb eine Indikation zur Verabreichung der antibiotischen intrapartalen Prophylaxe vorlag.

Die initial deutlich herabgesetzten Vitalparameter des 2700 g schweren Neugeborenen mit APGAR-Score 3/6/8 und NApH von 7,26 zeigten nur eine zögerliche Erholung.

Nach stationärer Aufnahme wurde eine antibiotische Therapie eingeleitet. Der weitere Krankheitsverlauf gestaltete sich mit nur minimalem CRP-Anstieg als unkompliziert, der Säugling konnte am 5. Tag nach der stationären Aufnahme in stabilem Zustand und einem Gewicht von 2740 g entlassen werden.

Die restlichen fünf Neugeborenen kamen auf vaginalem Weg zur Welt.

Sie sollen folgend kurz charakterisiert werden.

Bei Fall 2 handelte es sich um die vaginale Entbindung eines 41 + 1 SSW alten Kindes via Vakuumentraktion bei suspektem CTG. Die Mutter, eine 23-jährige Primigravida wies keine Risikofaktoren auf, ihr GBS-Status war unbekannt. Zwischen Blasensprung und Geburt vergingen 11 Stunden, außerdem lag missfärbiges Fruchtwasser vor.

Es wurde intrapartal keine antibiotische Prophylaxe verabreicht.

Das 3450 g schwere Neugeborene mit einem APGAR-Score von 6/7/8 adaptierte initial nur sehr zögerlich und musste maskenbeatmet werden, der NApH lag bei 7,10.

Im weiteren stationären Verlauf kam es trotz Antibiose zu einer persistierenden Erhöhung der Entzündungswerte, woraufhin am dritten postnatalen Tag eine zusätzliche antibiotische Therapie eingeleitet wurde. Im Rahmen der Sepsis trat außerdem eine therapiepflichtige Hypotonie-Episode auf.

Der Säugling konnte schließlich nach 14-tägiger AB-Therapie in gutem Zustand und bei einem Gewicht von 3880 g in die häusliche Pflege entlassen werden.

Fall 3 beschreibt die Spontangeburt eines 41 + 4 SSW alten Kindes einer 31-jährigen Frau mit unbekanntem GBS-Status. Es handelte sich um ihre zweite Schwangerschaft, aber erste Geburt. Zum Zeitpunkt der Geburt waren seit erfolgtem Blasensprung exakt 18 Stunden vergangen, das Fruchtwasser übelriechend und postpartal wurde bei der Mutter eine Temperatur von 39,1° C gemessen. Der pH-Wert des arteriellen Nabelschnurbluts lag bei 7,27.

Es wurde intrapartal keine antibiotische Prophylaxe verabreicht.

Das Neugeborene wog 3560 g und adaptierte zügig nach der Geburt bei APGAR-Werten von 9/10/10. 30 Minuten postpartal imponierte das Neugeborene irritiert, es wurde eine erhöhte Temperatur von 38,5°C rektal gemessen.

Nach stationärer Aufnahme wurde eine antibiotische Therapie eingeleitet und insgesamt über sieben Tage verabreicht, der weitere Krankheitsverlauf gestaltete sich problemlos. Mit einem Entlassungsgewicht von 3770 g durfte der Säugling schließlich am 8. Lebenstag die Station verlassen.

Fall 4 ist die Spontangeburt eines 39 + 4 SSW alten und 3360 g schweren Kindes durch eine 32-jährige Frau mit unbekanntem GBS-Status. Dabei handelte es sich um die erste Geburt und zweite Schwangerschaft.

Es wurden keinerlei intrapartale Risikofaktoren dokumentiert, vom Blasensprung bis zur Geburt verstrichen fünf Stunden. Der NApH lag bei 7,15. Es wurde keine antibiotische Prophylaxe verabreicht.

Das Neugeborene adaptierte postpartal bei einem APGAR-Score von 9/10/10, erst im Alter von zehn Stunden wurde es im Sinne von intermittierender Tachypnoe und Blässe auffällig. Nach Blutbildkontrolle wurde aufgrund des erhöhten CRP-Wertes und einer Leukozytose mit Linksverschiebung eine stationäre antibiotische Therapie eingeleitet.

Die Antibiose wurde nach initial nur zögerlicher Besserung des Krankheitsbildes für insgesamt 11 Tage beibehalten und der 3475 g schwere Säugling nach Absetzen der Therapie nach Hause entlassen.

Im Rahmen von Fall 5 kam es zur Geburt in einem Sanatorium, weshalb keine genauen Daten zum intrapartalen Ablauf vorlagen. Es handelte sich um eine vaginale Entbindung via Vakuumextraktion bei einem Gestationsalter von 41 + 1 SSW.

Die 31-jährige Primigravida mit unbekanntem GBS-Status hatte intrapartal Fieber und eine Leukozytose, eine einmalige Curocefgabe unter der Geburt wurde laut Anamnese verabreicht. Weiters wurde nach Eröffnung der Fruchtblase 3 ³/₄ Stunden vor der Geburt missfarbiges Fruchtwasser dokumentiert. Der NApH-Wert wurde mit 7,27 dokumentiert, das Geburtsgewicht betrug 3662 g.

Das Neugeborene war unmittelbar postnatal schlaff und zyanotisch bei einem APGAR-Score von 5/7/8, es zeigte keinerlei Spontanatmung. Nach orotrachealer Intubation und einstündiger Beatmung war schließlich eine Extubation dank ausreichend guter Spontanatmung möglich.

Infolge der laborchemischen Bestätigung einer bakteriellen Infektion durch CRP-Anstieg und Blutkultur wurde die initial eingeleitete Antibiose für 7 Tage fortgeführt, der weitere Verlauf gestaltete sich allerdings problemlos.

Die Verlegung des Säuglings konnte nach 2 Tagen und einem Gewicht von 3640 g von der Neonatologie-Intensivstation auf die Wochenbettstation der Gebärklinik erfolgen.

Besonders zu betonen ist auch die Tatsache, dass die Schwangere mit dokumentierter GBS-Besiedelung keine intrapartale antibiotische Prophylaxe erhalten hat.

Dabei handelt es sich um Fall 6, der Spontangeburt eines Kindes im Gestationsalter von 40 + 3 Schwangerschaftswochen.

Bei der betroffenen 29-jährigen Primigravida lag ein positiver GBS-Abstrich vor, es wurde auch ein vorzeitiger Blasensprung, jedoch < 18 h vor Geburt dokumentiert.

Der arterielle Nabelschnur pH-Wert betrug 7,36, das Geburtsgewicht 3870 g.

Das Neugeborene adaptierte initial gut bei einem APGAR-Score von 9/10/10. Am 2. Lebenstag wurde aufgrund des vorzeitigen Blasensprungs eine Blutbildkontrolle durchgeführt. Aufgrund des erhöhten CRP-Wertes und einer Leukozytose wurde das Kind zur intravenösen antibiotischen Therapie stationär aufgenommen und Blut für die Anzuchtung einer Blutkultur abgenommen. Es zeigte sich ein komplikationsloser klinischer Verlauf, woraufhin der Säugling mit 3964 g am 6. stationären Tagen nach Hause entlassen werden konnte.

3.2 Weitere Analysen

3.2.1 Verdacht auf bakterielle Infektion/bakterielle Infektion/Sepsis und Blutkultur

Unter allen 428 eingeschlossenen Fällen waren 239 Neugeborene, die laborchemisch und/oder klinisch eindeutige Zeichen einer bakteriellen Infektion beziehungsweise Sepsis aufwiesen.

Bei weiteren 135 Neugeborenen konnte der Verdacht auf eine bakterielle Infektion weder widerlegt noch bestätigt werden. Sie wiesen beispielsweise eindeutige klinische Infektionszeichen ohne laborchemisches Korrelat auf. Insgesamt ergab das eine Zahl von 374 Fällen.

Es konnten außerdem innerhalb dieser Fälle drei Neugeborene mit der zusätzlichen Diagnose Pneumonie identifiziert werden, weiters würden zwei Fälle definitionsgemäß als Late-Onset-Sepsis klassifiziert werden. Da diese Diagnose im Nachhinein schwer zu beurteilen war, Risikofaktoren vorlagen und zwei Fälle keinen bedeutenden Einfluss auf das Analyseergebnis und die daraus folgenden Erkenntnisse haben würden, wurden beide Fälle in die folgenden Auswertungen miteinbezogen.

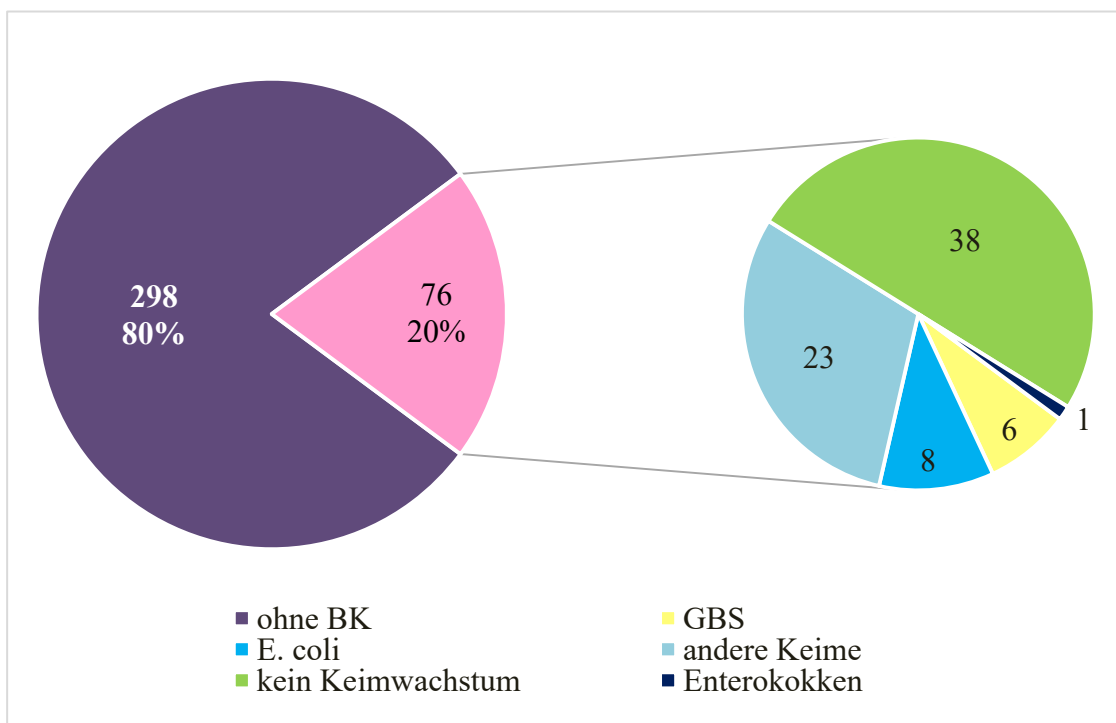


Abbildung 8: Blutkulturergebnisse bei V.a. bakterielle Infektion/ bestätigter Infektion

An erster Stelle wurde betrachtet, wie häufig bei Neugeborenen mit Diagnose „Verdacht auf bakterielle Infektion“ oder „bakterielle Infektion/Sepsis“ das Ergebnis einer Blutkultur vorlag und welche Ergebnisse mit welchen Häufigkeiten auftraten.

Abbildung 8 zeigt mithilfe der zwei Kreisdiagramme, dass in 80 % aller Fälle mit Verdacht auf oder tatsächlicher bakterieller Infektion/Sepsis keine Blutkulturergebnisse im für die Recherche benutzten Dokumentationssystem vorlagen. Letzteres hat meist technische Gründe, da die für eine Kultur erforderliche Blutmenge von mindestens 3 ml häufig weder aus der Nabelschnur noch direkt vom kranken Neugeborenen in ausreichender Menge gewonnen werden kann. Weiters werden erfolgte Blutkultur-Abnahmen nur in einem händischen System vermerkt und dann zum Teil nur bei positivem Ergebnis in die Computer-basierte Dokumentation überführt.

Aus eventuell obengenannten Gründen ergibt sich eine beträchtliche Zahl an klinisch auffälligen Neugeborenen mit unbekanntem BK-Status.

Im Rahmen der Recherche innerhalb der vorliegenden Daten war bei diesen 298 Fällen kein Hinweis auf eine abgenommene Blutkultur ersichtlich. Die auslösenden Keime blieben somit ebenfalls in 80 % aller suspizierten beziehungsweise diagnostizierten bakteriellen Infektionen, dargestellt vom violetten Kreisanteil, unbekannt.

Das Blut der restlichen, in Rosa dargestellten 20 % wurde dagegen mikrobiologisch mittels Blutkultur untersucht und das Ergebnis dokumentiert. Dieses lieferte folgende, im kleineren Kreisdiagramm der **Abbildung 8** dargestellte Aufteilung.

Wie bereits an früherer Stelle erwähnt, konnten sechs Fälle mit vorliegender GBS-Sepsis identifiziert werden. Diese werden durch das gelbe Kreissegment dargestellt. Acht Neugeborene, in Petrolblau ersichtlich, waren an einer E. coli-Sepsis erkrankt. Bei einem Fall, repräsentiert durch den dunkelblauen Kreisanteil, konnten Enterokokken als auslösende Keime identifiziert werden. Diese insgesamt neun Sepsis-Fälle durch E. coli-beziehungsweise Enterokokken betrafen ausschließlich Frühgeborene < 37 + 0 SSW.

Die Blutkultur weiterer 23 Neugeborener ergab eine Mischung anderer Keime, in Hellblau ersichtlich. In den meisten Fällen handelte es sich hierbei allerdings um Hautkeime, die das Labor mit der Formulierung „höchst wahrscheinlich durch Verunreinigung der Probe“ begründete.

In 38 Fällen konnte trotz explizit abgenommener und dokumentierter Blutkultur bei klinisch eindeutigem Verdacht auf Infektion beziehungsweise trotz der Diagnose „bakterielle Infektion/Sepsis“ kein Keimwachstum festgestellt oder kein auslösender Keim eindeutig identifiziert werden. Möglicherweise lagen in diesen Fällen durch die Durchführung intrapartaler antibiotischer Prophylaxemaßnahmen Keime nur in geringster und somit nicht bebrütbarer Konzentration vor. Diese 38 Fälle sollen vom grünen Kreissektor repräsentiert werden.

3.2.2 Risikofaktoren bei bakterieller Infektion/Sepsis

In **Abbildung 9** wurden die prä- und intrapartalen Risikofaktoren, denen Neugeborene ausgesetzt waren, grafisch nach ihrer Häufigkeit gereiht, dargestellt. Diese Aufstellung bezieht sich auf alle Fälle mit der Diagnose „bakterielle Infektion/Sepsis“.

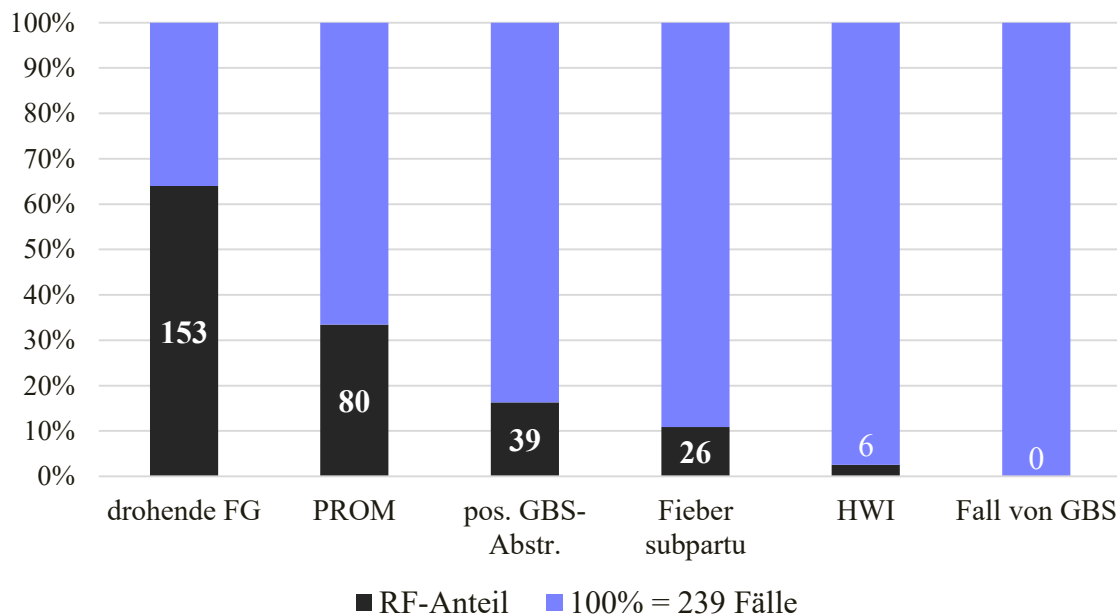


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren bei bakterieller Infektion/Sepsis

Unter allen 239 Fällen mit diagnostizierter bakterieller Infektion beziehungsweise Sepsis trat der präpartale Risikofaktor „drohende Frühgeburt < 37. SSW“ beziehungsweise auf die Neugeborenen bezogen, der Risikofaktor „Frühgeburt < 37 + 0 SSW“ bei weitem am häufigsten auf. Mehr als die Hälfte (64%) aller 239 Neugeborenen mit bakterieller Infektion, konkret 153, waren somit diesem Risikofaktor ausgesetzt.

An zweiter Stelle dieser Auflistung steht der Risikofaktor „Preterm Rupture of Membranes“, also ein vorzeitig auftretender Blasensprung > 18 Stunden vor der Geburt. Die Mütter von 33 % aller Neugeborenen mit bakterieller Infektion, das entspricht 80 von 239 Fällen, erfüllten dieses Kriterium zur Verabreichung der intrapartalen antibiotischen Prophylaxe.

Bereits an die dritthäufigste Stelle reiht sich der Risikofaktor „positiver GBS-Status der Mutter“, der präpartal mittels Abstrichs festgestellt wurde. 39 von 239 erkrankten Neugeborenen (16%), waren diesem Risikofaktor ausgesetzt.

Seltener traten die Risikofaktoren „mütterliches Fieber unter der Geburt“ (26 von 239 Fällen, 10,9%) und „HWI bzw. Bakteriurie während SS/Geburt“ (6 von 239 Fällen, 2,5%) auf.

Erwähnenswert ist auch, dass das Risikokriterium „Neugeborenes mit GBS-EOS in Vorgeschichte“ bei keinem Fall erfüllt wurde.

3.2.3 Geburtsmodus bei bakterieller Infektion/Sepsis

Um Schlüsse aus einem eventuell vorhandenen Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und Auftreten einer bakteriellen Infektion erkennen zu können, wurden in **Abbildung 10** alle 239 Fälle mit bakterieller Infektion beziehungsweise Sepsis nach vorliegendem Geburtsmodus in drei Kategorien eingeordnet.

Der ersten Kategorie konnten alle Fälle mit vaginaler Geburt zugeordnet werden. Mithilfe des gelben Kreissektors sollen diese 97 von 239 Fälle, also 41 Prozent, dargestellt werden.

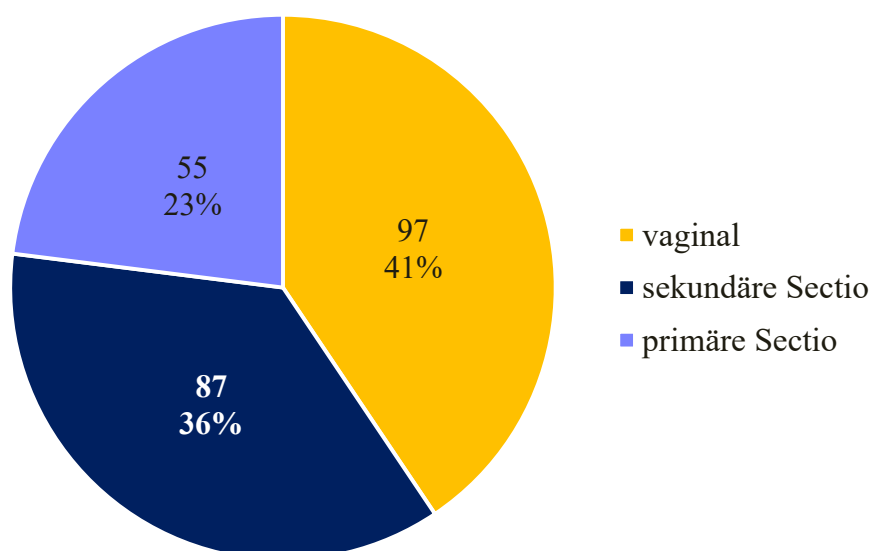


Abbildung 10: Geburtsmodus bei bakterieller Infektion/Sepsis

In die zweite, in Dunkelblau dargestellte Kategorie konnten alle Neugeborenen, die via sekundärer Sectio zur Welt gebracht worden waren, eingeordnet werden.

Dies bedeutet per Definitionem, dass es sich entweder um eine primär indizierte sekundäre Sectio caesarea oder um eine rein sekundäre Sectio caesarea handelte. Erstere erfüllt hierbei bereits vor Geburtsbeginn die Indikation zur Sectio caesarea, während die rein sekundäre Sectio caesarea nicht primär als Sectio-Entbindung geplant gewesen wäre. Gemeinsam ist beiden, dass die Geburt bereits eingesetzt hatte, als es zur Sectio kam. Die Entscheidung zur rein sekundären Sectio, also ohne primär gegebene Indikation zur Schnittentbindung, wird bei mütterlicher und/oder kindlicher Gefährdung während des (zuerst normalen) Geburtsablaufs gestellt. [18]

87 von 239 Geburten (36 %) erfüllten die Definition der sekundären Schnittentbindung.

Es wurde der Einfachheit halber an dieser Stelle nicht zwischen primär indizierter sekundärer Sectio caesarea und sekundärer Sectio caesarea unterschieden. Außerdem ist diesbezüglich auch kein Unterschied in Bezug auf das Auftreten einer bakteriellen Sepsis beim Neugeborenen zu erwarten. Das entscheidende Kriterium, nämlich die leichtere Aszension eventuell vorhandener Bakterien aus dem Geburtskanal in die Fruchthöhle nach erfolgtem Blasensprung [7], erfüllen beide gleichermaßen.

Die dritte, durch den hellblauen Kreissektor dargestellte Kategorie schließt alle Fälle ein, die via primärer, also elektiver Sectio caesarea geboren wurden. Dabei handelt es sich um eine indizierte abdominale Schnittentbindung vor Geburtsbeginn, also definitionsgemäß noch vor zervixwirksamer Wehentätigkeit oder Blasensprung. [18]

Dieser Geburtsmodus konnte bei 55 von 239 Fällen mit bakterieller Infektion verzeichnet werden und macht somit mit 23 % den geringsten Anteil der drei Kategorien aus. Keiner der sechs bestätigten GBS-EOS-Fälle stammte aus dieser Gruppe, was die Aussage, dass eine Keimaszension über eine intakte Fruchtblase als unwahrscheinlich angesehen wird, unterstreicht. Trotzdem zeigen diese 55 Fälle auf, dass selbst eine primäre Sectio caesarea mit einmaliger Antibiotikagabe kurz vor Schnittentbindung möglicherweise nicht sicher vor einer bakteriellen Infektion beim Neugeborenen schützen kann. An dieser Stelle muss ebenso darauf hingewiesen werden, dass es sich bei 54 von 55 Neugeborenen per Definitionem um Frühgeburten < 37. SSW handelte. Bei 7 Müttern war ein positiver GBS-Besiedelungsstatus bekannt, bei den restlichen 48 Schwangeren war kein Abstrich erfolgt oder kein Abstrich-Ergebnis bekannt.

3.2.4 GBS-Status der Schwangeren

Um Aussagen bezüglich des mütterlichen GBS-Status und des Neugeborenen-Outcomes treffen zu können, wurden alle 428 Fälle in diese Analyse einbezogen.

Das Diagramm in **Abbildung 11** zeigt drei Balken. Diese drei Balken stellen in Hellblau jeweils den GBS-Status der Mütter unserer Neugeborenen dar. In Gelb werden zum Vergleich immer alle 428 Fälle, also 100 Prozent dargestellt.

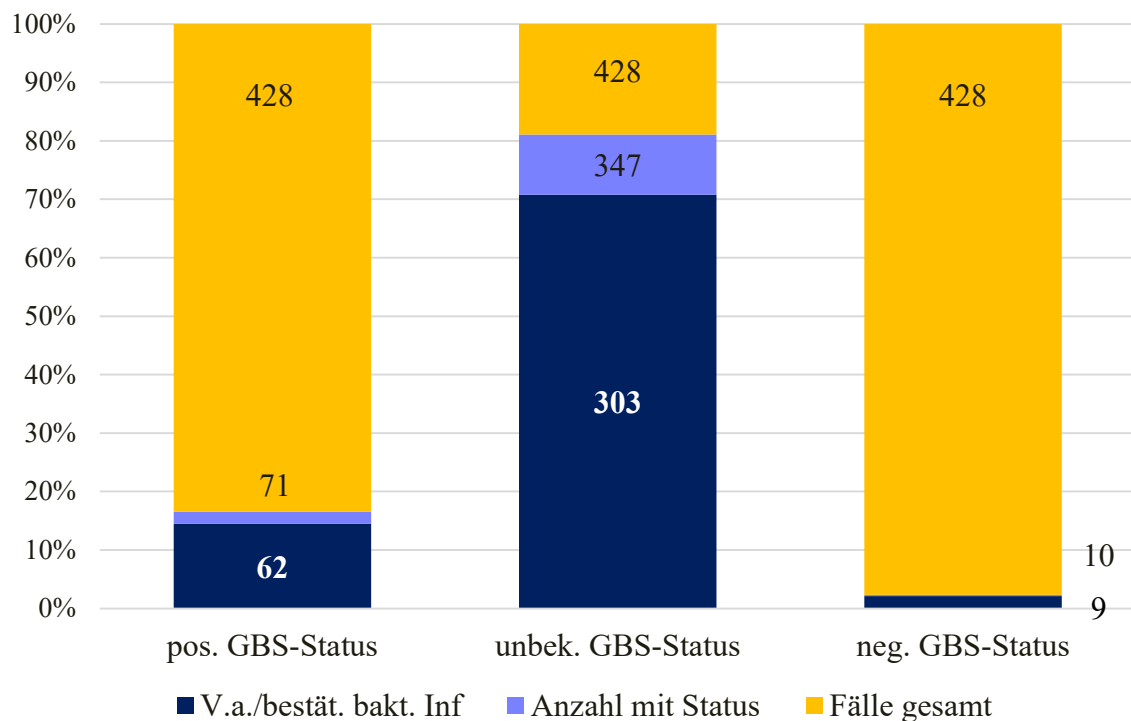


Abbildung 11: Mütterlicher GBS-Status und Neugeborenen-Outcome

Der erste Balken stellt in Hellblau die Anzahl an Schwangeren dar, die während der Schwangerschaft einen Abstrich erhalten hatten und positiv auf eine Kolonisation mit GBS getestet wurden. In 71 von 428 Fällen (16,6 %) wurde eine Besiedelung nachgewiesen, in 62 von diesen 71 Fällen (87,3 %) entwickelten die Neugeborenen folgend eine bakterielle Infektion oder waren in Verdacht einer solchen.

Der zweite Balken stellt wiederum in Hellblau die Anzahl an Schwangeren mit unbekanntem GBS-Status dar. Somit wurde in 347 von 428 Fällen (81,1 %) kein Abstrich durchgeführt oder das Ergebnis eines Abstrichs nicht dokumentiert.

In 303 dieser 347 Fälle (87,3 %) wurden die Neugeborenen mit „V.a. bakterielle Infektion“ oder „bakterielle Infektion/Sepsis“ diagnostiziert.

Weiters gingen aus der Analyse 10 Fälle (2,3 %) mit negativem mütterlichem GBS-Status hervor. Diese wurden im dritten Balken dargestellt. Von diesen zehn Fällen mussten ebenfalls 9 Neugeborene (90 %) mit der Diagnose „bakterielle Infektion/Sepsis“ oder „V.a. bakterielle Infektion“ aufgenommen werden, obwohl die Mütter negativ auf eine Besiedelung mit GBS getestet worden waren.

Somit kann die Aussage getroffen werden, dass 81 % der eingeschlossenen Fälle mit Verdacht auf bakterielle Infektion oder bestätigter bakterieller Infektion/Sepsis aus der Gruppe der Schwangeren hervorgeht, die einen unbekanntem GBS-Status aufwiesen. Diese Prozentzahl ergibt sich aus der Gesamtzahl von 374 Neugeborenen mit „V.a. bakterielle Infektion“ oder der Diagnose „bakterielle Infektion/Sepsis“ und der Anzahl erkrankter Neugeborener (303) aus der Gruppe von Müttern mit unbekanntem GBS-Status.

Abbildung 12 befasst sich abermals mit dem mütterlichen GBS-Status und dem Outcome Neugeborener. Der Fokus liegt dabei auf der Darstellung der Blutkultur-positiven Fälle von GBS-EOS. Es soll grafisch gezeigt werden, aus welcher Gruppe diese Fälle stammen.

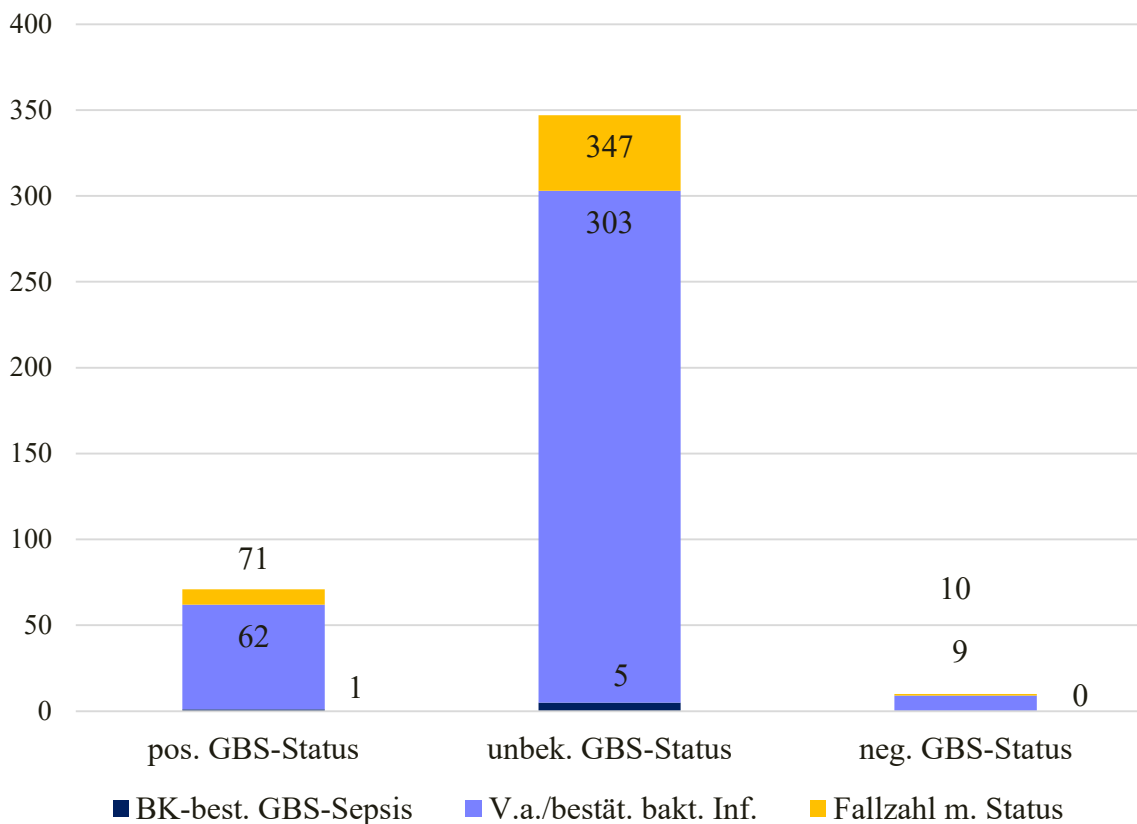


Abbildung 12: Mütterlicher GBS-Status und Neugeborenen-Outcome mit Fokus auf GBS-Sepsis-Fällen

Der erste Balken stellt wiederum in Gelb die 71 Schwangeren mit positivem GBS-Status dar. 62 von 71 Neugeborenen (87,3 %), in Hellblau dargestellt, entwickelten nach der Geburt eine bakterielle Infektion/Sepsis oder waren in Verdacht einer solchen, unter ihnen ein Neugeborenes mit tatsächlicher GBS-EOS (1,6 %). Dieser eine Fall wird, kaum sichtbar, als dünner, dunkelblauer Strich am Boden des ersten Balkens dargestellt.

Der zweite Balken zeigt in Gelb die 347 Fälle mit unbekanntem mütterlichen GBS-Status und in Hellblau die 303 daraus hervorgehenden Neugeborenen mit V.a./bestätigter bakterieller Infektion oder Sepsis. Dies entspricht 87,3 % aller Neugeborenen von Müttern mit unbekanntem GBS-Status. In Dunkelblau werden an der Basis des Balkens die 5 Fälle mit Blutkultur-bestätigter GBS-EOS als Teil der 303 Fälle dargestellt (1,7 %). Dies bedeutet, dass ein Neugeborenes einer GBS-positiven Mutter mit gleicher Wahrscheinlichkeit (87 %) nach der Geburt Zeichen einer Infektion entwickelte wie das Neugeborene einer Mutter mit unbekanntem GBS-Status. Es herrschte unter beiden Gruppen ebenso das gleich hohe Risiko, an GBS-EOS zu erkranken (1,6 % beziehungsweise 1,7 %). Diese Erkrankungswahrscheinlichkeit entspricht auch der laut Literatur bekannten Inzidenz der GBS-EOS. [16] Trotz dieser Ergebnisse soll betont werden, dass fünf von sechs GBS-Sepsis-Fällen (83,3 %) innerhalb von elf Jahren bei Neugeborenen von Müttern mit unbekanntem GBS-Status auftraten.

Der letzte Balken stellt schließlich noch die zehn Schwangeren mit negativem GBS-Besiedelungsstatus dar. Aus dieser Gruppe gingen zwar keine Fälle von BK-bestätigter GBS-Sepsis beim Neugeborenen hervor, dennoch wurde in neun von zehn Fällen (90 %) die Diagnose „V.a. bakt. Inf.“ oder „bakterielle Infektion/Sepsis“ gestellt.

3.2.5 IAP: Vergleiche

Alle 428 in die analytische Aufarbeitung einbezogenen Fälle wurden hinsichtlich Erhalts einer Hausrichtlinien-konformen intrapartalen Antibiose untersucht.

Mit Ausnahme der zwei eingeschlossenen BK-bestätigten GBS-Sepsis-Fälle ohne Risikofaktoren, wiesen alle übrigen 426 Fälle mindestens einen Risikofaktor auf. Handelte es sich um eine primäre Sectio, wurde der präpartale Risikofaktor „drohende Frühgeburt < 37 SSW“ dadurch entkräftet, dass eine intakte Fruchtblase eine Keimaszension sehr unwahrscheinlich macht und eine reine präoperative single-shot-Antibiose nach Hausrichtlinien als korrekt gewertet.

Dies galt auch bei zusätzlichem Risikofaktor „positiver GBS-Abstrich bei der Mutter“ und ebenso für eine primäre Sectio nach der 37. SSW.

Unter den 426 Fällen waren zehn Schwangere mit bekannt negativem GBS-Besiedelungsstatus, sie wurden nicht in die folgende Auswertung einbezogen.

Ausgeschlossen wurde außerdem der Fall des Neugeborenen mit GBS-Sepsis, das in einer Privatklinik geboren worden war und zu dessen Geburt bzw. zur durchgeführten Antibiose keine Daten eingeholt werden konnten.

Folgend ergaben sich 344 Fälle für die Analyse in **Abbildung 14** und 71 Fälle mit positivem GBS-Status der Schwangeren für die Darstellung in **Abbildung 13**.

Die folgenden zwei Grafiken sollen mögliche Unterschiede in Bezug auf die Verabreichung einer intrapartalen Antibiose bei Schwangeren mit bekannt positivem GBS-Status als Risikofaktor und bei Schwangeren mit unbekanntem GBS-Status und Vorliegen mindestens eines anderen Risikofaktors darstellen.

In **Abbildung 13** werden fünf verschiedene Gruppen unterschieden. Grüne Kreissegmente stellen den Anteil an Fällen mit nach Hausrichtlinien korrekt durchgeführter antibiotischer Prophylaxe dar. Rote beziehungsweise orange Kreissegmente sind mit einer abweichenden Vorgehensweise gleichzusetzen.

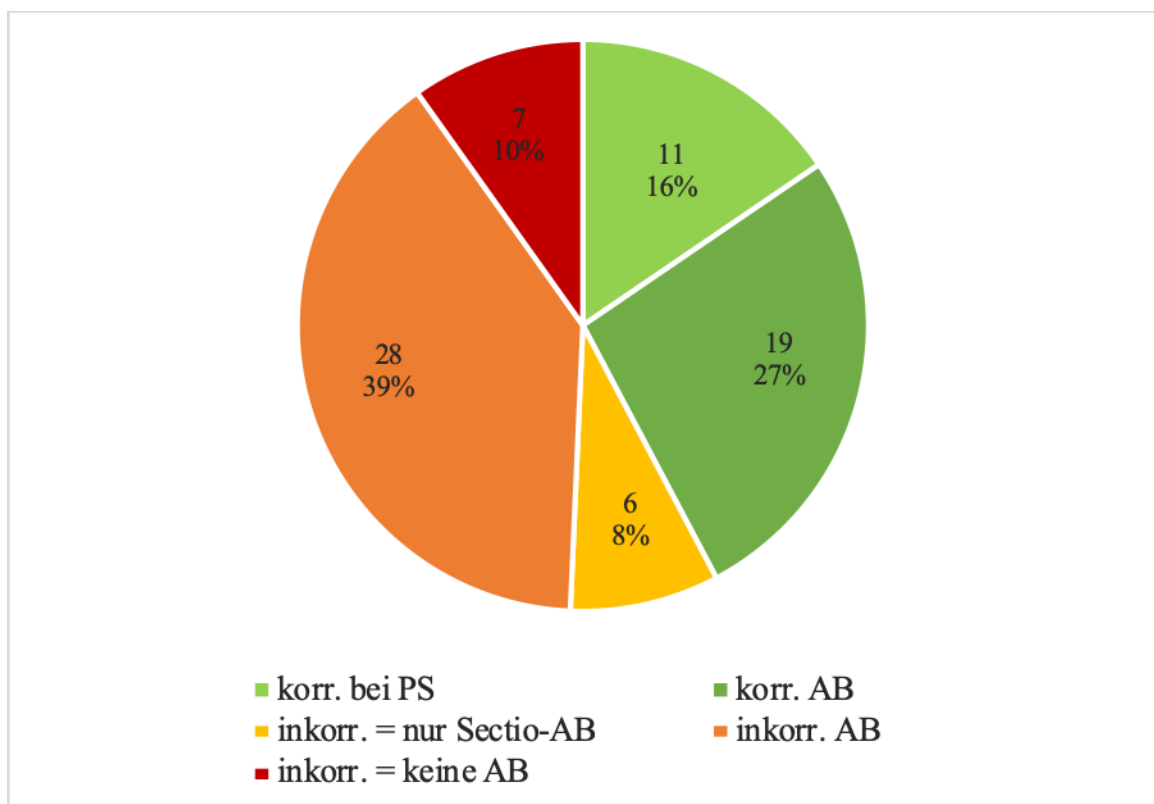


Abbildung 13: IAP bei positivem GBS-Besiedelungsstatus der Schwangeren

Zusammenfassend schließt diese Grafik 71 Fälle mit mütterlich positivem GBS-Status ein. Dabei konnte prozentuell bei 43 % eine korrekte Vorgehensweise in Bezug auf die Antibiose unter der Geburt erfasst werden, während dieser Anspruch in 57 % der 71 Fälle nicht erreicht worden war.

Im Rahmen von 11 Geburten, also in 16 % der Fälle, wurde eine primäre Sectio unter korrekter antibiotischer Abschirmung durchgeführt. Dieser Anteil wird in Hellgrün dargestellt. 19 Mal, bei 27 % der 71 Geburten, wurde eine nach hausinternen Regeln korrekte IAP verabreicht. Dieser Kreissektor wird in Dunkelgrün dargestellt.

In Rot kann man den Anteil, nämlich 10 % aller 71 Fälle, erkennen, der trotz bestehender Indikation zur Verabreichung der IAP keine Antibiose erhalten hatte.

In Orange werden jene 28 Fälle dargestellt, die zwar im Rahmen der Geburt eine Antibiose erhalten hatten, aber entweder die zeitlichen Abstände nicht eingehalten worden waren (3), die Antibiose zu kurz vor der Geburt (21) verabreicht worden war oder ein Antibiotikum verabreicht wurde, das nicht den hausinternen Empfehlungen entspricht (4).

Dabei ist zu berücksichtigen, dass trotz Intention zur rechtzeitigen Antibiotika-Verabreichung schnelle Geburtsverläufe unter Umständen einen Mindestabstand von vier Stunden zwischen erster Gabe und Geburt unmöglich machen.

An dieser Stelle muss außerdem darauf hingewiesen werden, dass laut aktuellen ACOG-Empfehlungen eine notwendige Intervention (e.g. eine Sectio) nicht hinausgezögert werden sollte, um eine zeitlich korrekte IAP durchführen zu können. [16]

Weiters kann durch vorliegende Allergien die Auswahl des Antibiotikums eingeschränkt sein.

Gelb repräsentiert schließlich den Anteil der Fälle, der trotz Empfehlungen zur IAP bei sekundärer Sectio und Vorliegen von mindestens einem Risikofaktor (hier Vorliegen eines positiven GBS-Status), nur eine „Sectio-Antibiose“ erhalten hatte.

Unter diesem Begriff ist die Einmalgabe eines hochdosierten Antibiotikums, etwa 30 Minuten vor Kaiserschnittentbindung, zu verstehen. Typischerweise wurden dazu Cefuroxim, Erythrocin oder Curocef verwendet.

Dies betrifft in oberer Abbildung 6 Fälle, also 8 % von 71 Fällen.

Bei 5 der 6 Fälle lag neben dem Risikofaktor „pos. GBS-Abstrich der Mutter“ außerdem noch der Aspekt der drohenden Frühgeburt < 37 SSW vor.

Abbildung 14 stellt grafisch das antibiotische Vorgehen bei Fällen mit unbekanntem GBS-Status der Schwangeren und mindestens einem vorliegenden Risikofaktor dar. Diese Darstellung umfasst insgesamt 344 Fälle, wobei 83 primäre Sectiones (24 %), abgeschirmt mittels bereits erklärter „Sectio-Antibiose“, durchgeführt wurden. Hierbei wurde der vorliegende Risikofaktor „drohende Frühgeburt < 37. SSW“ (81) beziehungsweise „Harnwegsinfekt in der SS/peripartal“ (3) wiederum durch die intakte Fruchtblase entkräftet und die Verabreichung einer Einzeldosis Antibiotikum kurz vor dem Eingriff als ausreichend angesehen.

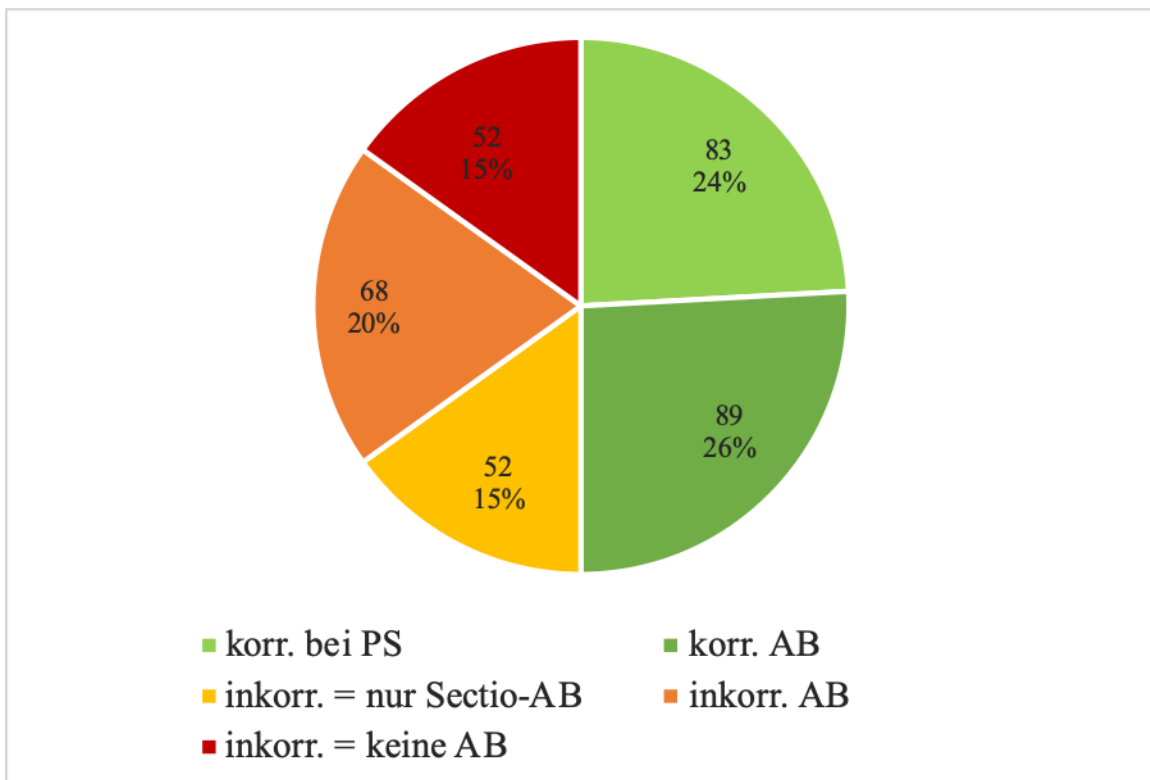


Abbildung 14: IAP bei unbekanntem GBS-Status der Schwangeren bei mindestens einem vorliegenden Risikofaktor

Auf den ersten Blick soll in **Abbildung 14** abermals zu erkennen sein, dass grüne Kreissektoren ein nach Haus-Leitlinien korrektes Vorgehen, die Antibiose unter Geburt betreffend, darstellen.

In Hellgrün kann gezeigt werden, dass 83 Mal eine primäre Sectio unter korrekter antibiotischer Abschirmung durchgeführt wurde, was 24 % der hier dargestellten Fälle ausmacht. Hier muss darauf hingewiesen werden, dass der in dieser Grafik größere Anteil an primären Sectiones den ersten Eindruck erwecken könnte, dass ein unbekannter GBS-Status zu einer korrekteren Durchführung der IAP führen würde.

Der dunkelgrüne Kreisanteil steht für die 26 %, also 89 Geburten, die unter korrektem IAP-Schema abgelaufen sind.

Die rötlich-orangen Kreisanteile sollen repräsentativ für ein abweichendes Vorgehen stehen.

Um genaue Zahlen zu nennen, wurden wiederum in Rot die Fälle dargestellt, die trotz Indikation keine antibiotische Abschirmung unter der Geburt erhalten hatten. Mit 52 von 344 Fällen macht diese Gruppe 15 % aller eingeschlossenen Fälle aus.

Bei weiteren 20 %, also 68 Betroffenen, dargestellt in Orange, wurde die IAP entweder zu kurz vor Geburt verabreicht (47) oder die zeitlichen Abstände der einzelnen Gaben lagen zu weit voneinander entfernt (21).

An dieser Stelle gilt wiederum der Hinweis, dass besonders rasche Geburtsverläufe einen Mindestabstand von 4h von der ersten Verabreichung bis zur Geburt oft nicht ermöglichen, nötige Eingriffe nicht hinausgezögert werden sollten [16] und vorliegende Allergien die Antibiose einschränken können.

Gelb soll für die 52 Gebärenden stehen, die im Rahmen der Geburt nur eine Einmalgabe eines Antibiotikums kurz vor der (sekundären) Sectio erhalten hatten, obwohl die Indikation zur aufwändigeren IAP bestanden hatte.

Dies war bei 15 % von 344 Geburten der Fall.

Beim Betrachten der beiden Kreisdiagramme ist erkennbar, dass bei Vorliegen eines positiven GBS-Abstrichs als Risikofaktor bei 27 % (19 von 71) eine völlig korrekte IAP durchgeführt wurde.

Im Vergleich dazu wurde bei Schwangeren mit unbekanntem GBS-Status aber Vorliegen mindestens eines anderen Risikofaktors bei 26 % (89 von 344) eine korrekte IAP durchgeführt. Diese Anteile können demnach als gleichwertig angesehen werden. Aufgrund der deutlich größeren Anzahl von primären Sectiones mit unbekanntem GBS-Status (83) als mit bekannt positivem GBS-Status (11) erweckt der bildliche Vergleich der beiden Abbildungen jedoch den fälschlichen Eindruck, ein unbekannter GBS-Status würde zu einem insgesamt größeren Anteil korrekt durchgeführter Antibiose führen.

Die Anzahl an Schwangeren, die irgendeine Form von antibiotischer Prophylaxe während der Geburt erhalten hatte, war allerdings bei Fällen mit dem Risikofaktor „positiver GBS-Status der Schwangeren“ mit 90 % (64 von 71), im Vergleich zu 85 % (292 von 344) bei unbekanntem GBS-Status, höher.

Mit 15 % (52 von 344) im Vergleich zu 10 % (7 von 71) bei positivem GBS-Status wurde außerdem bei unbekanntem GBS-Status trotz Indikation häufiger überhaupt keine Antibiose verabreicht.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Schwangere mit positivem GBS-Status häufiger eine Form von antibiotischer Abschirmung unter der Geburt erhalten hatten als Schwangere, die irgendeinen anderen Risikofaktor bei unbekanntem GBS-Besiedelungsstatus aufwiesen. Bei unbekanntem GBS-Besiedelungsstatus war außerdem die Wahrscheinlichkeit höher, trotz Indikation überhaupt keine antibiotische Abschirmung zu erhalten.

Abgesehen davon wurde unabhängig vom GBS-Status in etwa gleich oft eine völlig korrekte und den hausinternen Regeln entsprechende Antibiose durchgeführt.

4 Diskussion

Es steht außer Frage, dass seit der Einführung der intrapartalen antibiotischen Prophylaxe und des risikobasierten Screenings ein deutlicher Rückgang der Fallzahlen von an Early-Onset-Sepsis durch GBS erkrankten Neugeborenen an der Universitätsklinik Graz zu verzeichnen ist.

Während die Inzidenz der GBS-EOS in den Jahren 1993 - 2011 noch bei 2,06 pro 1000 Lebendgeburten pro Jahr lag [3], konnte für den Zeitraum 2007 - 2018 eine weit niedrigere Inzidenz von 0,16 pro 1000 Lebendgeburten pro Jahr berechnet werden.

Allerdings wird jährlich trotzdem eine beträchtliche Anzahl Neugeborener, wie in **Abbildung 6** ersichtlich, mit Symptomen einer bakteriellen Infektion auffällig.

Oftmals zeigen Neugeborene initial nur leichte Infektionssymptome. Um jedoch eine gefährliche Infektion mit GBS, die dann plötzlich progredient verlaufen kann, ausschließen oder bereits frühzeitig therapieren zu können, werden viele Neugeborene stationär aufgenommen und empirisch antibiotisch behandelt.

Diese aggressive Herangehensweise steht zwar in Zusammenhang mit einem besseren Outcome im Falle erkrankter Neugeborener, birgt allerdings auch Risiken und Nachteile. In den USA werden laut einer Studie aus dem Jahr 1999 durch dieses Vorgehen mehr als 100 000 Neugeborene jährlich hospitalisiert und therapiert. [19]

Diese Tatsache hat einen finanziellen Effekt auf das Gesundheitssystem, außerdem kann sich eine Hospitalisierung negativ auf das Bindungsverhalten zwischen Mutter und Kind auswirken. Das Stillen ist dadurch oft erst verzögert oder gar nicht möglich. [19]

Anregung zur Diskussion bietet die Fragestellung, ob Neugeborene von der Einführung eines generellen abstrichbasierten Screenings zur Erfassung GBS-besiedelter Schwangerer profitieren könnten.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen zeigt, dass der Großteil der jungen Patientinnen und Patienten mit suspizierter oder bestätigter neonataler, bakterieller Infektion aus der Gruppe der Schwangeren mit unbekanntem GBS-Besiedelungsstatus stammt.

Eine Besiedelung mit GBS stellt allerdings den größten Risikofaktor für die Entwicklung einer bakteriellen Sepsis beim Neugeborenen dar. [6]

Da wir in 347 von 428 Fällen, das sind 81 Prozent aller eingeschlossenen Fälle, den mütterlichen GBS-Status nicht erheben konnten, blieb dieser bedeutende Risikofaktor auch im Rahmen der Geburten unbekannt. Hätte man in diesen Fällen die Möglichkeit zur intrapartalen Erfassung des GBS-Status, beispielsweise mittels Real-Time-PCR-Tests, wäre das Management der IAP-Verabreichung eindeutiger und erleichtert.

Zieht man weiters noch das Resultat der Analyse unserer Blutkultur-bestätigten GBS-Fälle in Bezug auf vorhandene Risikofaktoren in diese Überlegungen mit ein, so wurden einerseits fünf dieser Neugeborenen von Müttern mit unbekanntem GBS-Status geboren und andererseits lagen bei zwei von ihnen überhaupt keine Risikofaktoren vor.

Abbildung 7 zeigt, dass bei zwei von sechs bestätigten GBS-Infektionen die Schwangere keinen der bekannten Risikofaktoren aufwies und daher auch keine intrapartale antibiotische Prophylaxe durchgeführt worden war. Dieses Ergebnis spiegelt, wenn auch in nicht so deutlichem Ausmaß, die Aussage einer Untersuchung aus dem Vereinigten Königreich wider, wonach in 64 % der Fälle von GBS-EOS bei den Müttern keine Faktoren, die mittels risikobasierten Screenings erfassbar gewesen wären, aufwiesen. [9]

Außerdem konnte gezeigt werden, dass aus der Gruppe der zehn Schwangeren mit negativem GBS-Abstrich ebenfalls neun Neugeborene Symptome einer bakteriellen Infektion entwickelten.

An dieser Stelle soll auf Zweifel bezüglich der Vorhersagekraft für GBS-Kolonisation zum Zeitpunkt der Geburt im Rahmen eines abstrichbasierten Screenings zwischen 35. und 37. SSW aufmerksam gemacht werden. Die Hauptkriterien für ein akkurates Ergebnis basieren dabei hauptsächlich auf der Auswahl des Screening-Zeitpunkts, dem Ursprung der Proben, auf Transportbedingungen und mikrobiologischen Prozeduren. [14]

Einer französischen Studie zufolge waren 49,2 % aller zum Zeitpunkt der Geburt positiv auf GBS-Kolonisation getesteten Schwangeren im Rahmen eines antenatalen, kulturbasierten Screenings negativ getestet worden.

Diese Untersuchung konnte weiters einen niedrigen positiv prädiktiven Wert (PPW) von 58,3 % für die kulturbasierte Vorhersage des GBS-Status zum Zeitpunkt der Geburt nachweisen. Negativ prädiktive Werte für den antenatalen GBS-Abstrich zum Zeitpunkt 35. - 37. SSW waren mit 92,1 % den Autoren zufolge als nicht ausreichend anzusehen.

Für einen molekularen, intrapartalen GBS-Test via PCR konnten unter allen verfügbaren Ergebnissen (89,2 % aller Test-Intentionen) ein PPW von 97,8 % und ein NPW von 99,7 % nachgewiesen werden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in 10,8 % aller zu testenden Frauen aufgrund von PCR-Inhibition, starker Präsenz von Mucus oder Fehlern in der Handhabung kein Testergebnis verfügbar war. [20]

Da beim Großteil unserer Neugeborenen mit Symptomen einer bakteriellen Infektion keine kulturelle Untersuchung auf die auslösenden Keime durchgeführt wurde oder technisch nicht möglich beziehungsweise aufschlussreich war, könnten sich unter diesen 298 Neugeborenen mit unbekanntem Blutkultur-Ergebnis eventuell auch weitere GBS-Infizierte befinden.

An dieser Stelle soll abermals auf die Aussage aufmerksam gemacht werden, dass in Deutschland nur 10 - 20 % aller an GBS-EOS Erkrankten auch ein positives Blutkultur-Ergebnis aufweisen. [2]

In Anbetracht der bereits erwähnten, größtenteils sehr gut wirksamen antibiotischen Therapie bei Neugeborenen mit Sepsis/Infektions-Verdacht stellt sich die Frage, ob der Aufwand, der mit der Abnahme einer Blutkultur einhergeht, gerechtfertigt ist.

Gelingt jedoch die Isolation eines Keimes, ermöglicht dies eine gezielte antibiotische Therapie, die mit bestmöglichen Chancen auf Heilung einhergeht. Ist somit eine spezifische beziehungsweise Antibiogramm-gerechte Antibiose beim erkrankten Neugeborenen möglich, kann außerdem durch Resistenztestung eine Verzögerung der idealen Therapie vermieden werden.

Bei Bestehen des risikobasierten Screenings könnte weiters das Vermerken eines an BK-bestätigter GBS-EOS erkrankten Neugeborenen in der PIA-Datei der Mutter einen positiven Effekt auf folgende Schwangerschaften haben.

Dadurch könnte das Risiko zukünftiger Fälle von GBS-Sepsis bei nachfolgenden Neugeborenen gesenkt werden.

Würden alle Schwangeren antepartal mittels Abstrich auf eine GBS-Kolonisation getestet werden, könnten mehr GBS-positive Schwangere erfasst und intrapartal antibiotisch abgeschirmt werden. Gleiche oder sogar bessere Erfolge könnten mithilfe eines intrapartalen PCR-Screenings erreicht werden, da auch wenig betreute Schwangerschaften ohne pränatale Kontrollen oder Frühgebärende erfasst und bei positivem Ergebnis ideal therapiert werden können. [14]

Es sollte diskutiert werden, ob durch die folgend häufiger verabreichte intrapartale antibiotische Prophylaxe mit Penicillin G die Anzahl an therapiebedürftigen Neugeborenen reduziert werden könnte.

Auch Argumente, die gegen ein generelles abstrichbasiertes Screening sprechen, sollen an diesem Punkt erwähnt werden.

Die Empfehlungen des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists weisen darauf hin, dass nur ein geringer Anteil (1 - 2 %) der Neugeborenen besiedelter Mütter auch an einer Sepsis durch GBS erkrankt. [16]

Durch das generelle Screening würden demnach viele Schwangere unnötig antibiotisch behandelt werden, wodurch das Risiko mütterlicher Anaphylaxien und Störungen der kindlichen Darmflora gesteigert werden könnte. [17]

Weiters wäre laut einer schwedischen Studie durch das flächendeckende Screening und der damit einhergehenden häufigeren Verabreichung einer intrapartalen antibiotischen Prophylaxe zwar die Verhinderung des schwerwiegenden Krankheitsbildes der Vollbild-Sepsis möglich, das Auftreten von bakteriellen Infektionen (mit geringer Keimlast) könnte dadurch jedoch steigen. [4]

Folgend ist abzuwägen, ob es durch das generelle abstrichbasierte Screening oder durch das risikobasierte Screening zu einem häufigeren Einsatz von (eventuell auch unnötiger) antibiotischer Therapie peri- und postpartal kommt. Auch die Kosten und der Aufwand für das Gesundheitssystem sollten Teil dieser Überlegungen sein.

Ein intrapartaler PCR-Schnelltest zur Erfassung GBS-kolonisierter Schwangerer zum Zeitpunkt der Geburt könnte an dieser Stelle den Einsatz unnötiger antibiotischer Therapie peri- und postpartal vermindern. [14]

Dieses Vorgehen würde außerdem dem Wunsch vieler Paare nach einer möglichst natürlichen Geburt und der Verabreichung möglichst weniger Medikamente gerecht werden.

Diskutiert werden sollte außerdem die Frage, ob mittels des aktuellen risikobasierten Screenings gute Arbeit geleistet wird und somit die Inzidenz an GBS-EOS niedrig gehalten werden kann.

Es konnte gezeigt werden, dass eine hohe Rate an Schwangeren eine Form von intrapartaler Antibiose erhält. Die Korrektheit der durchgeführten Antibiose könnte aber durchaus verbessert werden. Dies liegt vermutlich in vielen Fällen an Umständen wie z.B. raschen Geburtsverläufen, in anderen Fällen kommen jedoch eventuell auch andere Faktoren zu tragen.

Beim Großteil der in dieser Arbeit betrachteten Fälle lag, wie bereits erwähnt, ein unbekannter GBS-Besiedelungsstatus der Schwangeren vor.

Im Rahmen der Analyse konnte gezeigt werden, dass ein bekannt positiver GBS-Status jedoch häufiger zur Verabreichung einer intrapartalen Antibiose führt als das reine Vorliegen von Risikofaktoren bei unbekanntem GBS-Status.

Außerdem wurde bei nachgewiesener Besiedelung mit GBS seltener die Indikation zur intrapartalen antibiotischen Prophylaxe missachtet als bei unbekanntem GBS-Status und Vorliegen eines anderen Risikofaktors. Es handelte sich jedoch nur um geringe prozentuelle Unterschiede und die Raten an bakterieller Infektion/Sepsis und GBS-EOS waren in beiden Gruppen gleich.

An dieser Stelle könnte der Einsatz eines Real-Time-PCR-Tests Gewissheit über das antibiotische Management intrapartal verschaffen und zeitgleich verhindert werden, dass Schwangere ohne GBS-Besiedelung einer unnötigen Antibiose ausgesetzt werden. Innerhalb der letzten Jahre verbesserten sich die Technologien dieser Tests so weit, dass ein flächendeckender Einsatz unter folgenden Bedingungen empfohlen werden kann:

- Sensitivität und Spezifität des verwendeten Tests sollten nicht unter 90 % beziehungsweise 95 % liegen
- kurze Auswertungszeit
- einfache Durchführung und Interpretation unter minimalem Trainingsaufwand
- Verfügbarkeit zu jeder Tages- und Nachtzeit an sieben Tagen der Woche

Außerdem wäre ein automatisches System mit vollständiger Rückverfolgbarkeit der Ergebnisse wünschenswert. [14]

Als Nachteile dieser Methode müssen die erforderliche Auswertungszeit genauso wie die Unmöglichkeit einer Resistenztestung bei Penicillin-Allergikerinnen genannt werden. Durch die Wartezeit auf ein eventuell positives Ergebnis könnte es zu Zeitverzögerungen in der Verabreichung der IAP kommen.

Bei Schwangeren mit bekannter Penicillin-Allergie muss auf ein antepartales, kulturbasiertes Screening mit unbedingt einhergehender Testung auf Clindamycin-Sensibilität der Bakterienstämme zurückgegriffen werden. Im Falle einer Besiedelung mit Clindamycin-resistenten GBS-Bakterienstämmen soll Vancomycin bei Notwendigkeit einer IAP verabreicht werden. [14]

Obwohl die hohen Kosten dieser Tests aktuell noch als Nachteil angeführt werden müssen, verspricht man sich bei flächendeckendem Einsatz eine Reduktion dieser. [14]

Zusammenfassend betrachtet könnte die Einführung eines Routine-Screenings, idealerweise in Form eines RT-PCR-Tests intrapartal, zu einem verbesserten Management in Bezug auf die Verabreichung einer IAP und einer strikteren Durchführung derselben beitragen.

Bei antenatalem Screening soll der Fokus außerdem auf der Verbesserung der möglichst einheitlichen Dokumentation liegen. Die Notwendigkeit einer verlässlichen Dokumentation könnte durchaus unter einem psychologischen Gesichtspunkt betrachtet werden: Wird nach antepartalem Screening im Mutter-Kind-Pass das positive Ergebnis klar und eindeutig vermerkt oder im Rahmen der Geburt eine Besiedelung festgestellt, könnte die Wichtigkeit und Ernsthaftigkeit des drohenden Krankheitsbildes verdeutlicht werden.

In gleichem Atemzug muss aber auch davor gewarnt werden, dass beispielsweise ein dokumentierter, negativer Besiedelungsstatus eventuell dazu führen könnte, dass Warnsymptomen und Risikofaktoren nicht mehr so große Beachtung geschenkt werden könnte.

Insgesamt betrachtet kann über eine sehr niedrige Inzidenz in Bezug auf das Vollbild der EOS durch GBS berichtet werden, was für eine verlässliche Durchführung des risikobasierten Screenings an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz spricht. Auch die große Bedeutung einer sorgfältigen, klinischen Beobachtung der Neugeborenen, abgesehen von Screening-, Abstrich- und Blutkulturergebnissen, muss hervorgehoben werden.

Im Zuge dieser Herangehensweise werden jedoch, selbst bei effektivem Screening auf vorliegende Risikofaktoren und bei korrekt durchgeführter IAP, was fundiertes Wissen aller beteiligten Berufsgruppen voraussetzt, nur symptomatische Schwangere erfasst.

Anhand dieser Aufarbeitung und der Empfehlungen der europäischen Konsensus-Konferenz aus dem Jahr 2014 könnte die Zukunft der GBS-EOS-Prophylaxe in Graz aus einer Kombination aller drei Screeningformen bestehen.

Basierend auf dem Algorithmus der Konsensus-Konferenz [14] konnte ein auf sechs Fragen basierendes Schema zur IAP-Indikation erarbeitet werden:

1) Schwangere mit an GBS-EOS erkranktem Kind in Vorgeschichte?

- a. Ja → IAP
- b. Nein → Frage 2

2) GBS-Bakteriurie (trimesterunabhängig) im Rahmen der aktuellen Schwangerschaft?

- a. Ja → antepartal kulturelle Isolierung des Bakterienstamms mit Empfindlichkeitsnachweis bzw. Resistenztestung auf Clindamycin → Therapie der aktuellen Bakteriurie und IAP bei Einsetzen der Geburt
- b. Nein → Frage 3

3) Bekannte Penicillin-Allergie mit hohem Anaphylaxie-Risiko?

- a. Ja → antepartal kulturbasiertes GBS-Screening via anogenitalem Abstrich
 - i. positiv → Empfindlichkeitsnachweis/Resistenztestung auf Clindamycin → IAP
 - ii. negativ → Frage 4
- b. Nein → Frage 4

4) Verdacht auf Chorioamnionitis bei Einsetzen der Geburt?

- a. Ja → Breitbandantibiose mit Wirkung auf GBS
- b. Nein → Frage 5

5) Einsetzen der Geburt: vaginaler Abstrich für RT-PCR-Test

- a. positiv → IAP
- b. unbestimmbar
 - i. < 37. SSW und/oder ≥ 18 Stunden seit Blasensprung und/oder maternales Fieber ≥ 38 °C → IAP
 - ii. > 37. SSW und keine Risikofaktoren (s.o.) → Frage 6
- c. negativ → Frage 6

6) Maternales Fieber ≥ 38 °C und/oder ≥ 18 Stunden seit Blasensprung?

- a. Ja → IAP bzw. optional Risikoabwägung bei negativem PCR-Ergebnis, keinem Fieber und ≥ 18 Stunden seit Blasensprung
- b. Nein → IAP nicht indiziert

Ob die Einführung eines generellen Screenings, ante- oder intrapartal beziehungsweise nach obigem Schema, auf GBS-Besiedelung der Schwangeren einen positiven Effekt auf die Zahl an Neugeborenen mit Verdacht auf bakterielle Infektion oder mit bestätigter, therapiebedürftiger bakterieller Infektion und die assoziierten Hospitalisierungsraten haben könnte, soll Gegenstand zukünftiger Analysen sein.

Auch der Effekt durch beziehungsweise auf die Verabreichung antibiotischer Therapie und die mit dem Screening einhergehenden Kosten im Vergleich zum aktuellen, rein risikobasierten Vorgehen bleiben zu erörtern.

5 Literaturverzeichnis

1. Jiang J-H, Chiu N-C, Huang F-Y, Kao H-A, Hsu C-H, Hung H-Y, u. a. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004;37:301–6.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k-Leitlinie 024-020: Prophylaxe der Neugeborenenensepsis - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B. 03/2016.
3. Resch B, Renoldner B, Hofer N. Comparison Between Pathogen Associated Laboratory and Clinical Parameters in Early-Onset Sepsis of the Newborn. *The Open Microbiology Journal.* 2016;10:133–9.
4. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014;Issue 6; Art. No.: CD007467
5. Money D, Allen VM. The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. *J Obstet Gynaecol Can.* October 2013;35(10):939–48.
6. Russel NJ, Seale AC, O’Sullivan C, Le Doare K, Heath PT, Lawn JE, u. a. Risk of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease With Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *CID (Clinical Infectious Diseases).* 2017;65 (Suppl 2):152–9.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. *MMWR.* 2010;59(No. RR-10).
8. Khalil MR, Uldbjerg N, Thorsen PB, Møller JK. Risk-based approach versus culture-based screening for identification of group B streptococci among women in labor. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;1–5.
9. Rao GG, Townsend J, Stevenson D, Nartey G, Hiles S, Bassett P, u. a. Early-onset group B Streptococcus (EOGBS) infection subsequent to cessation of screening-based intrapartum prophylaxis: findings of an observational study in West London, UK. *BMJ Open.* 2017;7: e018795. doi:10.1136/bmjopen-2017-018795.
10. Eastwood KA, Craig S, Sidhu H, Boyle M, Gannon C, Ong G, u. a. Prevention of early-onset Group B Streptococcal disease - the Northern Ireland experience. *BJOG.* 2015;122:361–7.
11. Schuchat A. Epidemiology of Group B Streptococcal Disease in the United States: Shifting Paradigms. *Clin Microbiol Rev.* Juli 1998;11(3):497–513.

12. Trijbels-Smeulders M, de Jonge GA, Paker-de Jong PCM, Gerards LJ, Adriaanse AH, van Lingen RA, u. a. Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2007;92:F271–6.
13. Bekker V, Merijn BW, van de Beek D, Kuijpers TW, van der Ende A. Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14: 1083–89.
14. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(7):766-782. doi:10.3109/14767058.2014.934804
15. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *N Engl J Med*. 2009;360:2626-36.
16. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol*. 2020;135(2):e51-e72. doi: 10.1097/AOG.0000000000003668
17. Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36. *BJOG* 2017;124:e280–e305.
18. Hearty, A. Primäre und sekundäre Sectio caesarea und Operationstechnik. In: Strauss, A, Hrsg. *Geburtshilfe Basics*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2006: 250-251.
19. Benitz WE, Gould, JB, Druzin, ML. Risk Factors for Early-onset Group B Streptococcal Sepsis: Estimation of Odds Ratios by Critical Literature Review. *Pediatrics*. June 1999;103:e77. doi: 10.1542/peds.103.6.e77
20. El Helali N, Nguyen JC, Ly A, Giovangrandi Y, Trinquart L. Diagnostic accuracy of a rapid real-time polymerase chain reaction assay for universal intrapartum group B streptococcus screening. *Clin Infect Dis*. 2009;49(3):417-423. doi:10.1086/600303