

Empfehlungen zur Prävention und Therapie von Termin- und knapp frühgeborenen Kindern (> 34 SSW) mit erhöhtem Risiko einer perinatalen bakteriellen Infektion (early-onset Sepsis)

Revidierte Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie in Zusammenarbeit mit der Pädiatrischen Infektiologiegruppe Schweiz (PIGS)

Arbeitsgruppe der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie und der Pädiatrischen Infektiologiegruppe Schweiz (PIGS): (alphabetische Reihenfolge) Berger Christoph¹, Giannoni Eric², McDougall Jane³, Stocker Martin^{4*}

Einleitung

1996 wurden in den USA erstmals Empfehlungen zur Prävention von perinatalen Infektionen mit Streptokokken der Gruppe B (GBS) publiziert, welche in der Folge mehrmals revidiert wurden, letztmalig im Jahre 2010¹. Diese Empfehlungen führten zu einer deutlichen Abnahme der neonatalen GBS-Infektionen in den USA^{1, 2}. Auch in anderen Situationen mit einem erhöhten neonatalen Infektionsrisiko (Chorioamnionitis, prolongierter Blasensprung) konnte ein positiver Effekt einer peripartalen Antibiotikaprophylaxe gezeigt werden³. In kürzlich publizierten Übersichtsarbeiten wird die Inzidenz der bewiesenen (positiver Erregernachweis) neonatalen early-onset Sepsis (Infektionsbeginn während den ersten 3 Lebenstagen) mit 0.76–0.9 auf 1000 Lebendgeburten beschrieben, wobei die effektive Inzidenz höher liegen dürfte (falsch negative Kulturen). Der Anteil der Infektionen mit GBS liegt zwischen 38 und 50 %^{2, 4, 5}. Die Angaben betreffend Mortalität von Neugeborenen mit einer GBS Sepsis liegen zwischen 4 und 11 %, wobei frühgeborene Kinder eine deutlich höhere Mortalität aufweisen als Termingeborene^{1, 2}. 2011 publizierte die American Academy of Pediatrics (AAP) die entsprechend angepassten Empfehlungen zur Betreuung von Neugeborenen mit einem erhöhten Risiko einer GBS-

Infektion⁶. 2012 publizierte die AAP zusätzlich erstmals Leitlinien für das Management von Neugeborenen mit allgemein erhöhtem Risiko einer neonatalen early-onset Sepsis⁷. 2001 wurden in der Schweiz Empfehlungen publiziert zur Betreuung von Neugeborenen von Müttern, die mit Streptokokken der Gruppe B kolonisiert sind. Neuere Daten und die 2010 revidierten Empfehlungen der CDC veranlassten die Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie (SGN), eine Überarbeitung der Schweizerischen Empfehlungen zu fordern. Leider existieren aktuell in der Schweiz keine nationalen Daten betreffend Inzidenz von neonatalen GBS-Infektionen. Diese revidierten Empfehlungen für die Schweiz stützen sich mehrheitlich auf die 2010–12 publizierten Empfehlungen der CDC und der AAP^{1, 6, 7}. Da die mütterliche Besiedelung mit GBS nicht der einzige relevante Risikofaktor für eine early-onset Sepsis des Neugeborenen ist, wurden die Empfehlungen erweitert betreffend Management von Neugeborenen mit allgemein erhöhtem Risiko für eine bakterielle Infektion.

Ziel der Empfehlungen

Das Ziel dieser Empfehlungen ist den mit der Betreuung von Neugeborenen beauftragten Personen eine Hilfestellung zu geben betreffend Risikoabschätzung und sinnvoller Massnahmen, um einerseits neonatale Infektionen zu verhindern oder frühzeitig zu erkennen und andererseits die Rate von unnötigen Antibiotikatherapien möglichst tief zu halten. Frühgeborene Kinder unter 34–35 Schwangerschaftswo-

chen (SSW) sind üblicherweise auf einer neonatologischen Abteilung hospitalisiert und bedürfen einer speziellen Betreuung. Daraus ergibt sich, dass der Fokus dieser Empfehlungen bei der Betreuung von Termin- und knapp frühgeborenen Kindern (>34 SSW) mit erhöhtem Risiko für eine bakterielle Infektion liegt.

Betreuung von Neugeborenen mit erhöhtem Infektionsrisiko (Abb. 1)

Das Management von Neugeborenen mit erhöhtem Risiko für eine neonatale Infektion ist abhängig von den klinischen Infektionszeichen und den vorhandenen Risikofaktoren. Die klinischen Infektionszeichen beim Neugeborenen sind unspezifisch und initial oftmals nur mild ausgeprägt. Da die klinischen Infektionszeichen initial auch gänzlich fehlen können, ist eine Beurteilung der vorhandenen Risikofaktoren für eine potentielle neonatale Infektion unabdingbar.

Risikofaktoren für eine early-onset Sepsis⁷:

1. Mütterlicher Nachweis von Streptokokken der Gruppe B (Vaginal/Rektal-Abstrich)
2. Zeichen einer Chorioamnionitis (mütterliches Fieber > 38° plus mindestens zwei weitere Symptome aus der Gruppe: Mütterliche Leukozytose (> 15 G/L), fetale Tachykardie (> 160/Min.), schmerzhafter Uterus und übelriechendes Fruchtwasser)
3. Prolongierter Blasensprung (> 18 Stunden vor Geburt)
4. Frühgeburtlichkeit

Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass eine mütterliche Antibiotikaprophylaxe[§] die Inzidenz der early-onset Sepsis durch Gruppe B Streptokokken nachgewiesenermassen

§ **Mütterliche Antibiotikaprophylaxe:** Penicillin oder Amoxicillin sind die Antibiotika der Wahl zur GBS-Antibiotikaprophylaxe unter der Geburt. Erythromycin wird nicht mehr empfohlen¹. Bei bekannter Penicillinallergie (niedriges Risiko einer anaphylaktischen Reaktion) ist Cefazolin die Alternative erster Wahl, da es eine ähnliche Pharmakokinetik und Wirkung aufweist. Bei hohem Anaphylaxierisiko wird Clindamycin (unklar betreffend GBS-Resistenzen in der Schweiz) oder Vancomycin empfohlen. Eine effiziente und vollständige Prophylaxe ist per definitionem nur bei mindestens einer Antibiotikagabe 4 Stunden vor Geburt erfüllt. Diese Angaben beziehen sich auf Penicillin, Amoxicillin und Cefazolin. Aktuell gibt es keine genügend guten Daten betreffend der Pharmakokinetik von Clindamycin und Vancomycin¹.

1 Abteilung für Infektiologie, Universitäts-Kinderkliniken Zürich.

2 Neonatologie, Universitäts-Kinderklinik Lausanne.

3 Neonatologie, Universitäts-Kinderklinik Bern.

4 Neonatologie, Kinderspital Luzern.

* Redaktionelle Verantwortung.

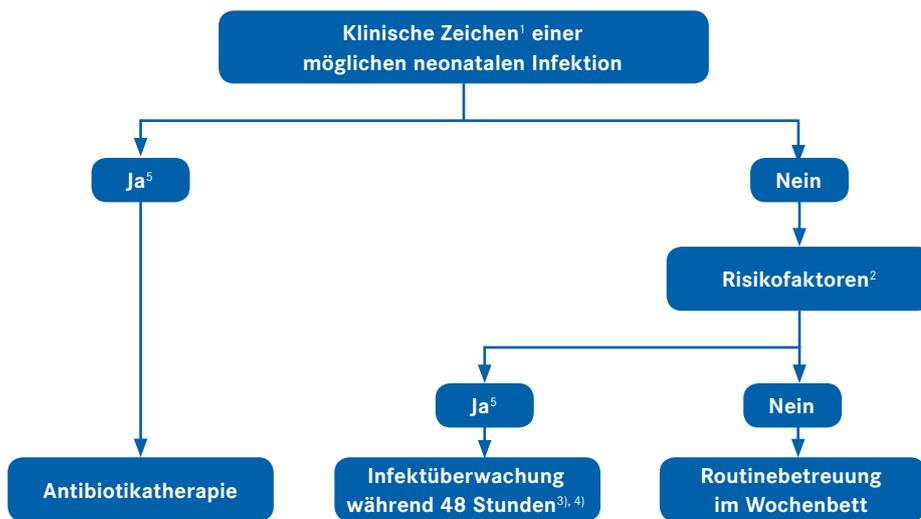


Abbildung 1: Betreuung von Termin- und knapp frühgeborenen Kindern (> 34 SSW) mit erhöhtem Risiko für eine bakterielle Infektion (early-onset Sepsis)

- 1) Tachypnoe, Atemnotsyndrom, Apnoen, Tachykardie/Bradykardie, verzögerte Rekapillarisation, kühle Peripherie, Temperaturinstabilität, neurologische Auffälligkeiten, Erbrechen/Nahrungsunverträglichkeit
- 2) Mütterlicher GBS-Nachweis (Vaginal/Rektal-Abstrich; aktuell oder St.n.), Frühgeburtlichkeit, prolongierter Blasensprung > 18 Std., Chorioamnionitis (mütterliches Fieber > 38° plus 2 weitere Symptome: mütterliche Leukozytose, fetale Tachykardie, schmerzhafter Uterus, übelriechendes Fruchtwasser)
- 3) Alle 4 Stunden Kontrolle von klinischem Allgemeinzustand, ANS-Zeichen, peripherer Zirkulation, Temperatur
- 4) Bei primärer Sektio (ohne Blasensprung, ohne Wehenbeginn) kann unabhängig vom mütterlichem GBS-Nachweis auf eine Überwachung verzichtet werden
- 5) Bei Vorhandensein von mehreren Risikofaktoren und/oder klinischen Infektionszeichen Infektlabor gemäss Absprache mit zuständiger Neonatologie

senkt, jedoch das Risiko für eine neonatale Infektion nicht völlig eliminiert. Deshalb ist die Indikation einer mütterlichen Antibiotikaprophylaxe gleichbedeutend mit der Notwendigkeit einer engmaschigen neonatalen Überwachung während 48 Stunden^{1), 6)}. Über 90 % der Neugeborenen mit einer peripartal übertragenen Sepsis werden innerhalb der ersten 24–48 Lebensstunden klinisch symptomatisch, was die Bedeutung der engmaschigen neonatalen Überwachung unterstreicht^{7)–9)}.

Mögliche klinische Zeichen einer early-onset Sepsis:

1. Tachypnoe, Atemnotsyndrom, Apnoen
2. Tachykardie/Bradykardie, verzögerte Rekapillarisation, kühle Peripherie
3. Temperaturinstabilität (Hyperthermie/Hypothermie)
4. Neurologische Auffälligkeiten
5. Erbrechen/Nahrungsunverträglichkeit

Neugeborene mit klinischen Zeichen vereinbar mit einer neonatalen Infektion: Die klinischen Zeichen einer neonatalen Infektion sind vielfältig und unspezifisch. Im Gegensatz zum tiefen positiven prädiktiven Wert, sind die klinischen Zeichen sensitive Marker einer neonatalen Infektion, auch

wenn eine peripartale Antibiotikaprophylaxe durchgeführt worden ist^{1), 6), 7)–11)}. Jedes Neugeborene mit klinischen Zeichen einer möglichen neonatalen Infektion soll nach Abnahme von Blutkulturen[#] eine antibiotische Therapie erhalten^{1), 6), 7), 11)}. Als Standardtherapie wird ein Aminoglykosid (z. B. Amikacin oder Gentamicin) kombiniert mit Amoxicillin intravenös eingesetzt. Antibiotika der Gruppe der Cephalosporine sollen

[#] Die **Abklärung einer symptomatischen, neonatalen Infektion** beinhaltet zwingend eine Blutkultur. Es soll darauf geachtet werden, dass die Kultur vor Beginn der Antibiotikatherapie abgenommen wird und das Blutvolumen möglichst 1 ml beträgt^{7), 14)}. Die Notwendigkeit der Liquorkultur wird kontrovers diskutiert (Ausschluss/Nachweis einer Meningitis, Erregernachweis für eine optimale Antibiotikawahl und Bestimmung der Therapiedauer)^{1), 6)}. Zwingend ist die Indikation einer Lumbalpunktion bei positiven Blutkulturen und/oder schwer erkrankten Neugeborenen, wobei darauf hingewiesen werden muss, dass Neugeborene mit Meningitis und negativen Blutkulturen beschrieben worden sind^{7), 15)}. Um eine inadäquate initiale Therapie zu vermeiden, kann die primäre Antibiotikatherapie in Meningitisdosierung (Amoxicillin 200 mg/kg/Tag anstelle von 100 mg/kg/Tag) verabreicht werden. Der initiale Verzicht auf eine Lumbalpunktion ist immer eine aktive Entscheidung (idealerweise mit Begründung in der Krankengeschichte). Im Zweifelsfall soll diese nach 1–2 Krankheitstagen nachgeholt werden⁷⁾. Die Abnahme von Urinkulturen, Magensaftuntersuchungen und Hautabstriche haben keine Bedeutung bei Verdacht auf early-onset Sepsis⁷⁾.

aufgrund des hohen Risikos einer frühen Resistenzentwicklung nur in speziellen Situationen eingesetzt werden^{7), 12), 13)}.

Asymptomatische Neugeborene mit erhöhten Risikofaktoren für eine early-onset Sepsis: Die wichtigste Massnahme bei asymptomatischen Neugeborenen mit erhöhtem Risiko für eine early-onset Sepsis ist eine Überwachung während der ersten 2 Lebenstagen (kein ambulantes Wochenbett). Diese beinhaltet eine 4-stündliche Überwachung der Vitalzeichen, inkl. Temperatur und Beurteilung der peripheren Perfusion (Rekapillarisationszeit, Hautkolorit und Wärme der Extremitäten) und muss von einer entsprechend geschulten Person durchgeführt werden. Die korrekte mütterliche Antibiotikaprophylaxe bei GBS-Trägertum reduziert das Risiko einer neonatalen Infektion, eliminiert dies jedoch nicht völlig^{1), 6)}. Andererseits ist das Infektionsrisiko bei primärer Sektio (vor Wehenbeginn und Blasensprung) unabhängig vom GBS-Status minimal, weshalb bei primärer Sectio auf eine Antibiotikaprophylaxe der Mutter und die Überwachung des Neugeborenen verzichtet werden kann^{1), 6), 7), 11)}. Entgegen den neuen CDC-Empfehlungen¹⁾ empfehlen wir bei asymptomatischen Neugeborenen von Müttern mit Zeichen einer Chorioamnionitis nicht grundsätzlich eine Antibiotikatherapie, sondern ebenfalls eine Überwachung des Neugeborenen während den ersten 48 Lebensstunden. Diese Empfehlung deckt sich mit den neuen Empfehlungen aus Australien und Neuseeland¹¹⁾ und den 2012 publizierten Guidelines der AAP betreffend Management von Neugeborenen mit erhöhtem Risiko einer early-onset Sepsis⁷⁾. Das Risiko für eine neonatale Infektion nimmt bei mehreren gleichzeitig vorhandenen Risikofaktoren zu und ist bei Termingeborenen von Müttern mit GBS-Trägertum und Vorhandensein einer Chorioamnionitis am höchsten⁷⁾. Ob in einer solchen Situation Infektionsparameter im Blut¹⁾ bestimmt werden und allenfalls eine Antibiotikatherapie begonnen wird, soll mit den zuständigen Neonatologen abgesprochen werden. Zwingend muss das Neugeborene engmaschig überwacht werden.

Asymptomatische Neugeborene von Müttern mit unbekanntem GBS-Status: Bei fehlender GBS-Screeninguntersuchung (nicht durchgeführt oder Resultat unbekannt) gilt der Grundsatz, dass eine Antibiotikaprophylaxe unter Geburt und eine

postnatale Überwachung während 48 Stunden indiziert ist, falls ein zusätzlicher Risikofaktor für eine neonatale Infektion vorliegt (Frühgeburtlichkeit vor 37 $\frac{0}{7}$ SSW, prolongierter Blasensprung > 18 Stunden, Zeichen einer Chorioamnionitis)^{1), 6)}. Aufgrund der hohen Rezidivrate einer GBS-Besiedelung erscheint es sinnvoll, den Nachweis einer früheren GBS-Besiedelung (z. B. während einer früheren Schwangerschaft) ebenfalls als Risikofaktor zu werten^{24), 25)}.

Dauer der Antibiotikatherapie bei neonatalem Infektverdacht: Da die klinischen und laborchemischen Zeichen einer möglichen neonatalen Infektion unspezifisch sind und bei symptomatischen Neugeborenen im Zweifelsfall eine Antibiotikatherapie begonnen werden muss, ist es wichtig, die Notwendigkeit der Therapie nach 48 Stunden zu reevaluieren. Aufgrund von Klinik, negativen Kulturen und laborchemischen Parametern kann nach dieser Zeitspanne meist eine neonatale Infektion mit genügender Sicherheit ausgeschlossen und die Antibiotikatherapie gestoppt werden^{7), 16), 20)-23)}. Die mehrfache Beobachtung, dass eine zu lange weitergeführte Antibiotikatherapie (> 5 Tage) mit vermehrten Todesfällen und nekrotisierender Enterokolitis bei Frühgeborenen einhergeht, unterstreicht die Bedeutung, die empirisch begonnene Antibiotikatherapie bei fehlenden Zeichen (negative Kulturen, fehlender Anstieg von laborchemischen Parametern wie z. B. CRP) rechtzeitig, d. h. nach spätestens 48–72 Std. abzusetzen²⁶⁾⁻²⁸⁾.

¶ Der positiv und negativ prädiktive Wert verschiedenster bisher untersuchter Laborparameter ist betreffend Früherkennung einer neonatalen Infektion ungenügend, um die Frage zu beantworten, ob eine Antibiotikatherapie notwendig ist oder nicht^{7), 9), 16)-20)}. Aus diesem Grund erscheint uns eine allgemeine Empfehlung zur Bestimmung der Infektionsparameter im Blut nicht gerechtfertigt. Diese Empfehlung deckt sich mit den neuen Empfehlungen aus Australien und Neuseeland¹¹⁾. Auch in den neuen Empfehlungen der AAP werden die Infektionsparameter nur für die Beurteilung der Therapie-dauer, nicht aber für den Entscheid des Therapie-startes benutzt⁷⁾. Diverse Publikationen zeigen einen hohen negativ prädiktiven Wert für im Verlauf bestimmte Infektionsparameter, welche erlauben, die empirisch begonnene Antibiotikatherapie zu beenden (siehe oben: Dauer der Antibiotikatherapie bei neonatalem Infektverdacht)^{16), 20)-23)}.

Referenzen

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. *MMWR* 2010; 59: 1–32.
- Weston EJ, Pondo T, Lewis MM et al. The Burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005–2008. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 937–941.
- Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Aug; 4; (8): CD001058.
- Daley AJ, Isaacs D, Australian Study Group for Neonatal Infections. Ten-year study on the effect of intrapartum antibiotic prophylaxis on early onset group B streptococcal and *Escherichia coli* neonatal sepsis in Australasia. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 630–634.
- Vergnano S, Menson E, Kennea N et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: F9–F14.
- Policy Statement of the American Academy of Pediatrics. Recommendations for the prevention of perinatal group B Streptococcal (GBS) disease. *Pediatrics* 2011, 128: 611–6.
- Clinical report of the American Academy of Pediatrics. Management of neonates with suspected of proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012; 129: 1006–15.
- Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA et al. Neonatal sepsis workups in infants ≥ 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics* 2000; 106: 256–263.
- Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ et al. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Ped J Inf Dis* 2003; 22 (5): 430–434.
- Bromberger P, Lawrence JM, Braun D. The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants. *Pediatrics* 2000; 106: 244–250.
- Clifford V, Garland SM, Grimwood K. Prevention of neonatal group B streptococcus disease in the 21st century. *J Paed Child Health* 2012; 48: 808–15.
- P de Man, Verhoeven BA, Verbrugh HA et al. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000; 355 (9208): 973–8.
- Manzoni P, Farina D, Mallet E et al. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics* 2006; 118 (6): 2359–64.
- Connel TG, Rele M, Cowley D et al. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics* 2007; 119: 891–896.
- Stoll B, Hansen N, Sánchez P et al for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early-onset neonatal sepsis: The burden of group B Streptococcal and *E.coli* disease continues. *Pediatrics* 2011; 127 (5): 817–826.
- Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 421–438.
- Buckler B, Bell J, Sams R et al. Unnecessary workup of asymptomatic neonates in the era of group B streptococcus prophylaxis. *Inf Dis Obst Gyn* 2010.
- Jackson GL, Engle WD, Seldelbach DM et al. Are complete blood cell counts useful in the evaluation of asymptomatic neonates exposed to suspected chorioamnionitis? *Pediatrics* 2004; 113 (4): 1173–1180.
- Newman TB, Puopolo KM, Wi S et al. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics* 2010; 126 (5): 903–909.
- Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 125–131.

- Benitz WE, Han MY, Madau A et al. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998; 102: e41.
- Pourarous M, Bada HS, Koreones SB et al. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993; 92 (3): 431–435.
- Stocker M, Fontana M, el Helou S et al. Use of Procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: Prospective randomized intervention study. *Neonatology* 2010; 97: 165–174.
- Cheng PJ, Chueh HY, Liu CM et al. Risk factors for recurrence of group B Streptococcus colonization in a subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 704–709.
- Turrentine MA, Ramirez MM. Recurrence of group B Streptococci colonization in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 259–264.
- Alexander VN, Northrup V, Bizzaro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2011; 159: 392–397.
- Cotton CM, Taylor S, Stoll B et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123: 58–66.
- Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011; 159: 720–725.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Martin Stocker
Leitender Arzt Neo/lps
Kinderspital
6004 Luzern
martin.stocker@luks.ch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.