

Prävention der vertikalen Übertragung von B-Streptokokken

Erläuterung der aktuellen revidierten CDC-Empfehlungen

Neonatale Infektionen mit Streptokokken der Serogruppe B (GBS) sind mit hoher Morbidität (v.a. Sepsis, Pneumonie und/oder Meningitis, neurologischen Langzeitschäden) und Mortalität verbunden. Im Folgenden werden Risiken und wichtige Änderungen in den revidierten CDC-Richtlinien von 2010 zu Präventionsstrategien dargestellt.

MARTIN MÜLLER

Inzidenz, Klinik, Prognose

In den Industrienationen verursachen die Streptokokken der Serogruppe B (GBS) systemische Infektionen bei Neugeborenen und Säuglingen mit einer Inzidenz von 0,32/1000 Lebendgeburten (1). Sie sind einer der Hauptgründe der neonatalen Morbidität sowie Mortalität und verursachen Sepsis, Pneumonie und/oder Meningitis (2). Die Infektionen können anhand des Zeitpunkt ihres Auftretens in eine frühe und eine späte Form kategorisiert werden. 90% der Infektionen treten innerhalb der ersten 7 neonatalen Tage (early onset GBS neonatal disease = GBS-EOD) auf und sind mit einem fulminanten Krankheitsverlauf vergesellschaftet. Klinisch ist häufig eine Sepsis und eine Pneumonie zu beobachten. GBS-EOD weist eine schlechte Prognose mit hoher Morbidität und

Mortalität (10–30%) auf, vor allem bei Frühgeburten. Neonatale GBS-Infektionen zwischen der ersten Lebenswoche und dem dritten Lebensmonat werden als GBS-LOD (late onset GBS disease) bezeichnet und zeigen häufig das Bild einer Meningitis.

Die Quelle der neonatalen GBS-Infektion ist die Mutter. Die vertikale Transmission bei GBS-EOD findet sub partu mit einer Transmissionsrate von 50 bis 65% statt (3). Eine Besiedelung des rektovaginalen Kompartiments ist bei zirka 21% der Schwangeren zu erwarten und ist in der Regel klinisch asymptomatisch, transient und nicht therapiepflichtig (4). Trotz erheblicher Fortschritte auf dem Gebiet der perinatalen und neonatalen Medizin leiden, abgesehen von der hohen Mortalität, 10 bis 20% der betroffenen Neugeborenen an neurologischen Langzeitschäden. Diese

Tabelle:

Indikationen und «Nichtindikationen» für die intrapartale Antibiotikaphylaxe (IAP) zur Vorbeugung der GBS-EOD (early onset GBS neonatal disease)

IAP indiziert	IAP nicht indiziert
Nachweis von GBS im Anogenitalbereich in der Schwangerschaft (optimal 35.-37. Schwangerschaftswoche)	positiver GBS-Träger-Status in der letzten Schwangerschaft (Indikation für IAP in dieser Schwangerschaft nicht vorhanden)
GBS-Bakteriurie während der Schwangerschaft	GBS-Bakteriurie in der letzten Schwangerschaft (Indikation für IAP in dieser Schwangerschaft nicht vorhanden)
vorausgegangene Geburt eines Kindes mit einer GBS-Sepsis	negativer anogenitaler Abstrich in dieser Schwangerschaft (35.-37. Schwangerschaftswoche und unabhängig von Risikofaktoren)
unbekannter GBS-Träger-Status und 1 der Risikofaktoren: - ein Blasensprung > 18 Stunden - Fieber unter der Geburt ($\geq 38^\circ\text{C}$) - Frühgeburtlichkeit (< 37 SSW) - NAAT positiv	Sectio caesarea vor dem Einsatz der Wehen und mit intakter Fruchtblase (unabhängig vom GBS-Träger-Status und Gestationsalter)

GBS = Gruppe-B-Streptokokkus
NAAT = Nucleic acid amplification tests

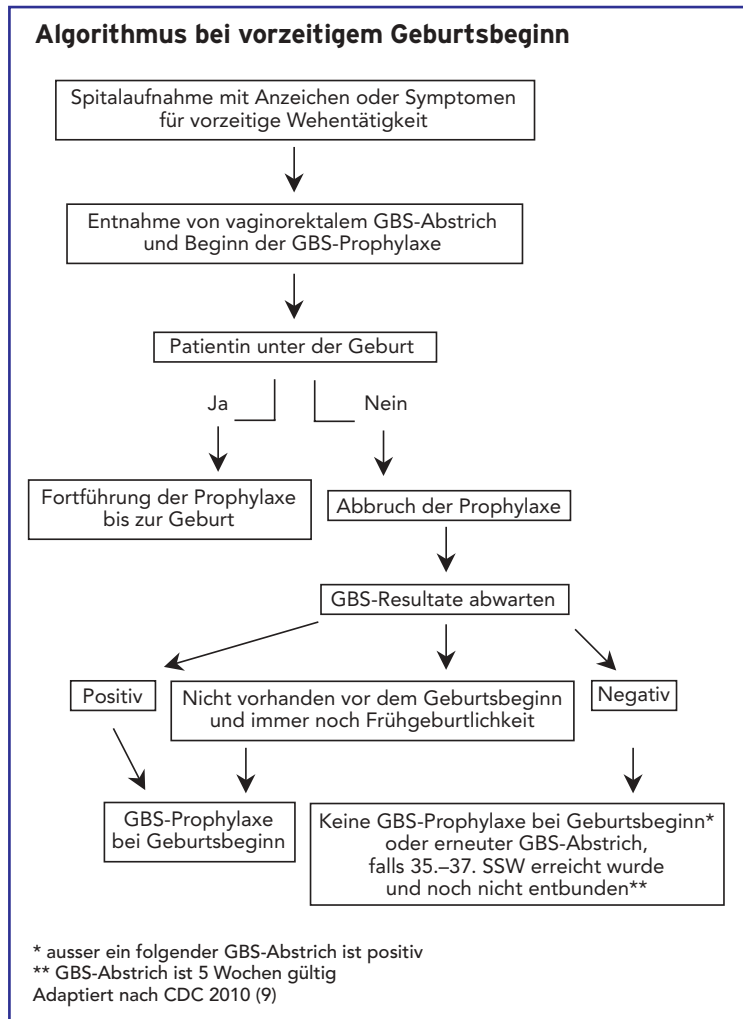


Abbildung 1: Algorithmus des Gruppe-B-Streptokokken-(GBS-)Screenings sowie der intrapartalen Antibiotikaphylaxe im Falle eines vorzeitigen Geburtsbeginns

umfassen Taubheit, Sehstörungen und verminderte intellektuelle Fähigkeit (5). Die Erkennung der Hochrisikoschwangeren und somit die Implementierung der intrapartalen Antibiotikaphylaxe (IAP) ist von eminenter Bedeutung.

Risikofaktoren

Die Risikofaktoren der frühen Form der neonatalen Sepsis sind in der *Tabelle* zusammengefasst. Sie umfassen den Nachweis von GBS im Anogenitalbereich in der Schwangerschaft, die GBS-Bakteriurie während der Schwangerschaft oder eine vorausgegangene Geburt eines Kindes mit einer GBS-Sepsis. Zu den weiteren Risikofaktoren zählen ein Blasensprung von > 18 Stunden, Fieber unter der Geburt ($\geq 38^\circ\text{C}$) und die Frühgeburtlichkeit. Die intrapartale Gabe der Antibiotikaphylaxe führt zur einer signifikanten Reduktion von GBS-EOD (6). Die Prävalenz von GBS-LOD bleibt jedoch unter dieser Prophylaxe unverändert.

Prävention und neue Empfehlungen

Entwicklung der Richtlinien

Die Richtlinien der CDC (Centers for Disease Control, USA) zur Prävention der frühen neonatalen Sepsis wurden erstmalig 1996 vorgestellt und in den letzten Jahren überarbeitet (2002 und 2010). Die Einführung der Richtlinien 1996 basierte auf 25-jähriger intensiver weltweiter Forschungsarbeit und enthielt das Angebot der intrapartalen Antibiotikaphylaxe (IAP) und zwei unterschiedliche Präventionsstrategien.

Der erste Ansatz war das generelle Screening aller Schwangeren in der 35. bis zur 37. Schwangerschaftswoche sowie die IAP bei Frühgeburtlichkeit (< 37. SSW). Der zweite Ansatz umfasste die IAP von Patientinnen, die einen oder mehrere Risikofaktoren sub partu oder zum Zeitpunkt des Blasensprungs aufwiesen. Diese Richtlinien führten zu einer 65%igen Reduktion der Inzidenz von GBS-EOD. 2002 wurden die Richtlinien revidiert und ein generelles Screening auf eine vaginale GBS-Besiedlung (35.–37. SSW) empfohlen. Des Weiteren wurde die IAP bei GBS-positiven (im Screening) und bei Schwangeren mit unbekanntem Trägerstatus (bei Vorliegen von Risikofaktoren) empfohlen. Dieser Ansatz führte zu einer weiteren Reduktion der GBS-EOD-Inzidenz um 27%. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die Empfehlungen der gynäkologisch-geburtshilflichen Fachgesellschaften in der Schweiz angepasst (7).

Diese Strategien weisen jedoch einige Schwachpunkte auf. Der positive Prädiktionwert eines rektovaginalen Abstriches, der 3 bis 5 Wochen vor der Geburt entnommen wurde, beträgt 67 bis 87% und der negative Prädiktionwert 90 bis 95% (8). Das kann zu einer Über- oder Untertherapie mit IAP mit den potenziell resultierenden Risiken wie Anaphylaxie oder Bildung von Resistenzen führen. Der Nachweis einer GBS-Kolonisation mittels Standardkultur ist zeitaufwendig (18–72 Stunden), besonders im Licht der Frühgeburtlichkeit. 7 bis 11% der betroffenen Schwangeren gebären vor dem antenatalen Screening – die Kinder haben ebenfalls das höchste Risiko, eine GBS-Sepsis zu entwickeln. Vorbehalte gegenüber einem generellen Screening sind ebenfalls von der englischen RCOG aus Kosten-Nutzen-Gründen geäussert worden, und ein risikobasiertes Vorgehen wurde empfohlen. Einige dieser Vorbehalte werden in den neuen revidierten CDC-Richtlinien von 2010 angesprochen (9).

Neue revidierte Richtlinien mit wichtigen Präzisierungen

Die neuen Richtlinien der CDC basieren auf der derzeitigen Studienlage; dabei wird ein generelles vaginorektales Screening (35.–37. SSW) aller Schwangeren weiterhin empfohlen. Die intrapartale Antibiotikaphylaxe sollte daher folgenden Patientinnen sub partu angeboten werden:

- GBS-positiver Abstrich in derzeitiger Schwangerschaft
- ein Kind mit GBS-Sepsis in früherer Schwangerschaft
- GBS-Bakteriurie in der aktuellen Schwangerschaft
- unbekannter Trägerstatus und einer der folgenden Risikofaktoren:
 - Frühgeburt vor der 37. Schwangerschaftswoche
 - Temperatur $\geq 38\text{ °C}$
 - Blasensprung ≥ 18 Stunden.

Die Gabe von Penicillin wird ebenfalls weiterhin empfohlen.

Die revidierten Richtlinien haben aber ebenfalls einige Neuerungen hervorgebracht.

- Dazu gehört vor allem der Einsatz von *neuen PCR-basierten Schnelltests (NAAT, nucleic acid amplification tests)*. Die Sensitivität dieser Tests im Vergleich zum Goldstandard (Kultur) wird zwischen 64,5 und 99,6% in der Literatur angegeben, und eine vorherige Anreicherung der Proben führt sogar zu einem Anstieg der Sensitivität auf 92,5 bis 100% (9). Das geht jedoch mit einer deutlichen Zeitverlängerung der Analyse einher, und deshalb sind diese Tests für den *Sub-partu-Einsatz nicht geeignet*. Die derzeitige Studienlage ist nicht ausreichend, um das *antenatale GBS-Screening* oder den *risikobasierten Einsatz von IAP durch NAAT zu ersetzen*.

Die Komplexität der Prozedur, die Kosten und der Einsatz im Gebärsaal werden derzeit in klinischen Settings untersucht. Der Einsatz von NAAT im Falle von Schwangeren am Geburtstermin mit unbekanntem GBS-Träger-Status und ohne Risikofaktoren kann jedoch in Erwägung gezogen werden.

- Zu den weiteren Neuerungen gehört der *Richtwert von Keimzahlen*, der notwendig ist, um eine GBS-Bakteriurie zu diagnostizieren. In den CDC-Richtlinien von 2002 wurde die Empfehlung ausgesprochen, jede Konzentration von GBS im Urin zu interpretieren. Die neuen Richtlinien jedoch empfehlen, die Konzentration $\geq 10^4$ per ml als signifikant zu werten. Dies beruht auf der derzeitigen Studienlage. Das Risiko einer GBS-EOD in Abhängigkeit von GBS-Bakteriurie wurde zwar untersucht, aber diese Studien wiesen eine erhebliche Keimzahl im Urin ($\geq 10^5$) auf. Zufriedenstellende Studien mit niedriger Keimzahl sind derzeit noch nicht vorhanden (9).
- Neu sind in den 2010 revidierten CDC-Richtlinien schliesslich die *Algorithmen für das GBS-Screening und der Einsatz von IAP bei drohender Frühgeburtlichkeit und vorzeitigem Blasensprung (Abbildungen 1 und 2)*.
- Weitere neue Empfehlungen sehen eine *geringfügige Dosisanpassung von Penicillin G* vor und passen das Regime der Chemoprophylaxe bei Penicillinallergie an (Abbildung 3).

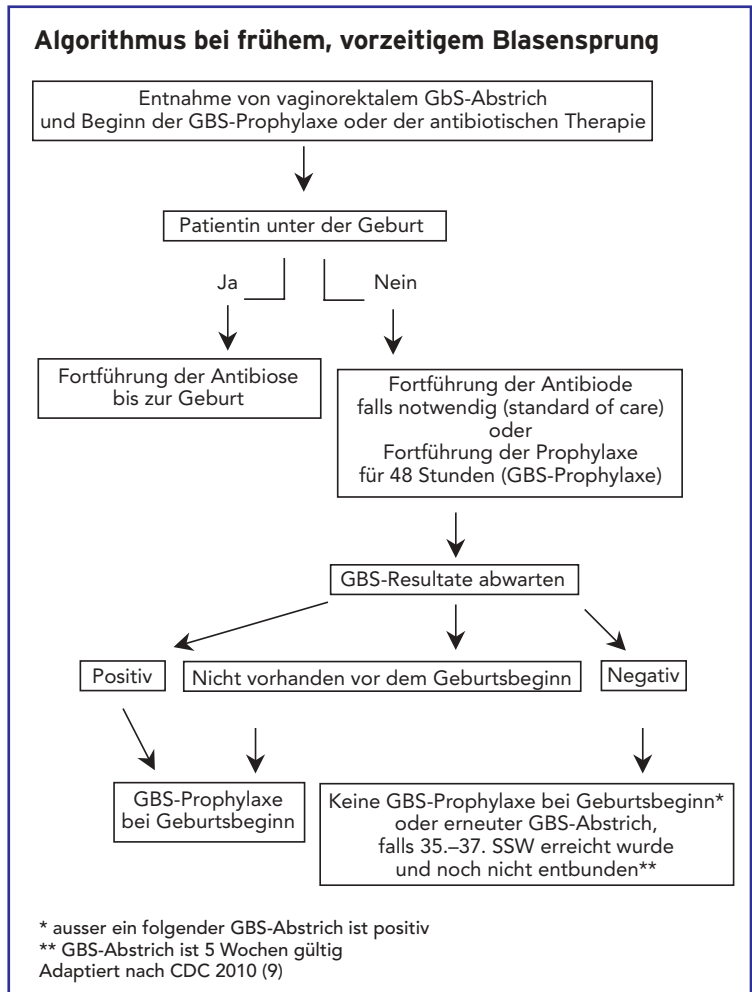


Abbildung 2: Algorithmus des Gruppe-B-Streptokokken-(GBS-)Screenings sowie der intrapartalen Antibiotikaprophylaxe im Falle eines frühen vorzeitigen Blasensprungs

Ausblick

Die Implementierung der Gruppe-B-Streptokokken-Richtlinien in den letzten Jahren sowie die verbesserte Sekundärprävention durch die Neonatologie haben zu beachtlichen Erfolgen geführt. Trotzdem ist die Inzidenz der frühen Form und vor allem der späteren Form der GBS-Sepsis stagnierend. Verbesserte Ansätze der Prävention durch den Einsatz von NAAT, eine höhere Effizienz der IAP sowie die bessere Akzeptanz und somit eine höhere Compliance werden die Zahl der GBS-EOD weiterhin senken.

Eine weitere Reduktion der Inzidenz der GBS-Sepsis kann allerdings nur durch den Einsatz von Impfungen erreicht werden. Die in den Siebzigerjahren begonnene Forschung auf diesem Gebiet sollte im nächsten Jahrzehnt in den Einsatz einer generellen GBS-Impfung münden. Neue Impfungen (trivalente Polysaccharidprotein-Konjugate) befinden sich derzeit in Phase I und II der klinischen Forschung, und alternative Strategien mit unterschiedlichen GBS-Proteinen

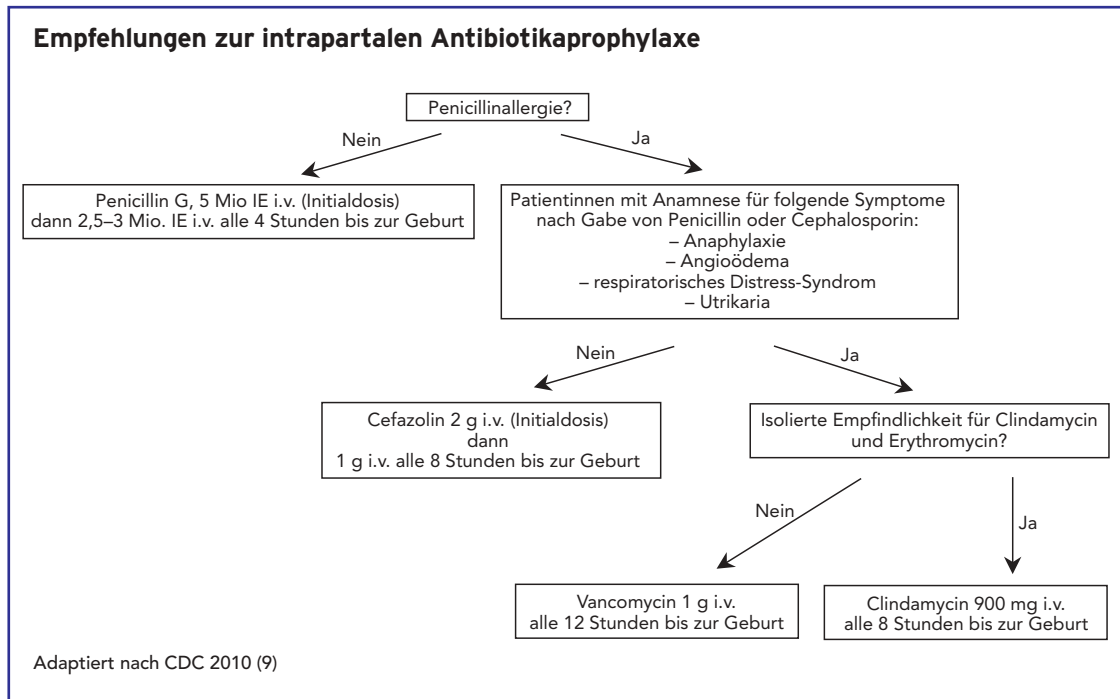


Abbildung 3: Empfehlungen zur intrapartalen Antibiotikaprophylaxe zur Prävention von GBS-EOD (= early onset GBS neonatal disease)

werden untersucht (10, 11). Der Einsatz der GBS-Impfung wird voraussichtlich einen umfassenden und schnellen Effekt auf die Inzidenz der GBS-Sepsis haben. Schätzungsweise könnten 4% der Frühgeburten, 61 bis 67% der GBS-EOD und vor allem 70 bis 72% der GBS-LOD vermieden werden (10). Weitere Fragen wie der Zeitpunkt der Impfung, der nötige Boost in der Schwangerschaft, die Dosis, der Einfluss auf den Feten oder die Akzeptanz in der Bevölkerung sind unsere Herausforderungen für die Zukunft. ■



Dr. med. Martin Müller
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern
3010 Bern
E-Mail: martin.mueller@insel.ch

Quellen:

1. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R et al.: Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *N Engl J Med* 2009; 360: 2626–36.
2. Bizzaro MJ, Raskind C et al.: Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003. *Pediatrics* 2005; 116: 595–602.
3. Hickman ME, Rench MA, et al.: Changing epidemiology of group B streptococcal colonization. *Pediatrics* 1999; 104: 203–09.
4. Rausch AV, Gross A, Droz S, Bodmer T, Surbek DV: Group B Streptococcus colonization in pregnancy: prevalence and prevention strategies of neonatal sepsis. *J Perinat Med* 2009; 37: 124–9.
5. Fluegge K, Siedler A, et al.: Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatrics* 2006; 117: e1139–45.
6. Boyer KM, Gadzala CA et al.: Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis* 1983; 148: 802–09.

Merkmale

- **Gruppe-B-Streptokokken-(GBS-)Infektionen** sind einer der Hauptgründe der neonatalen Morbidität und Mortalität und verursachen Sepsis, Pneumonie und/oder Meningitis.
- **90% der neonatalen GBS-Infektionen** treten innerhalb der ersten 7 Tage auf und sind mit einem fulminanten Krankheitsverlauf assoziiert.
- **10 bis 20% der betroffenen Neugeborenen** leiden an neurologischen Langzeitschäden.
- **Die intrapartale Antibiotikagabe** zur Prophylaxe führt zu einer signifikanten Reduktion von frühen GBS-Infektionen beim Säugling.
- **Ein generelles vaginales Screening** (35.–37. SSW) aller Schwangeren wird weiterhin empfohlen.
- **Eine weitere Reduktion der Inzidenz** der GBS-Sepsis kann nur durch den Einsatz von Impfungen erreicht werden.

7. Surbek D, Gross A, Seydoux J et al.: Expertenbrief No. 19. <http://sggg.ch/files/Expertenbrief%20No%2019.pdf>
8. Edwards RK, Clark P, Duff P.: Intrapartum antibiotic prophylaxis 2: positive predictive value of antenatal group B streptococci cultures and antibiotic susceptibility of clinical isolates. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 540–04.
9. Verani JR, McGee L, Schrag SJ: Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*; 59: 1–36.
10. Healy CM.: Vaccines in pregnant women and research initiatives. *Clin Obstet Gynecol*; 55: 474–86.
11. Healy CM, Baker CJ.: Streptococcus group B vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 6^e ed. Philadelphia 2012.