

Möglichkeiten der Detektionsrate neonataler Sepsiserreger im Rahmen  
mikrobiologischer Diagnostik bei den Müttern – real world data

*Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Städtisches Klinikum Karlsruhe*

Der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg  
zur  
Erlangung des Doktorgrades Dr. med  
vorgelegt von  
Raffael Kuld

Als Dissertation genehmigt  
von der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 09.07.2024

Gutachter/in: Prof. Dr. med. Andreas Müller  
Prof. Dr. med. Sven Kehl

# **Inhaltsverzeichnis**

1. Abstract
2. Einordnung in den fachwissenschaftlichen Kontext
3. Originalpublikation (deutsch)
4. Bisherige Veröffentlichungen

# **1. Abstract**

**Objective:** The aim of this study was to identify the rate of detection of neonatal sepsis pathogens in maternal microbiological smears.

**Studydesign:** This is a retrospective study conducted at a Level 1 perinatal center in the context of routine care from 2014 to 2019. For all premature infants and neonates with neonatal sepsis, the neonatal and maternal microbiological findings were examined to see if there was a match.

**Results:** During the study period, a total of 948 premature or newborn infants were identified as having a neonatal infection. Among all of the premature or newborn infants, 209 (22 %) met the diagnostic criteria for neonatal sepsis; of these, 157 were premature births and 52 were full-term births. We evaluated the microbiological findings for these 209 mother and child pairs. No pathogens were detected in 27 out of 157 mothers of premature infants (17,1 %) and in 31 out of 52 mothers of full-term infants (59,6 %). In the premature infant group there were pairs with matching pathogens in 30 out of 130 cases (23,1 %, 95 % CI: 16,1-31,3), and in the full-term infant group there was a match in 4 out of 21 cases (19 %, 95 % CI: 5,4 – 41,9). The number needed to test to have a 90 % probability of success for pathogen detection varies between 9 and 11 in the most favorable case and 26 and 32 in the least favorable case, depending on the evaluation method.

**Conclusion:** In cases of neonatal sepsis, the sepsis-causing pathogen was successfully detected through prior analysis of a maternal smear in 7 % of full-term infants and in 19 % of premature infants. The number needed to test was relatively high in all groups. The value of maternal smears for identifying neonatal sepsis-causing pathogens need to be critically questioned.

**Anmerkung:** Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden online am 21.06.2023 veröffentlicht in dem Journal „Geburtshilfe und Frauenheilkunde“ des Georg Thieme Verlags.

## **2. Einordnung in den fachwissenschaftlichen Kontext**

### Übersicht

- 1.) Einleitung
- 2.) Fragestellung
- 3.) Methoden
- 4.) Problematik in Diagnosestellung, Diagnostik und Therapie
- 5.) Zukünftige Entwicklungen
- 6.) Literaturverzeichnis

### Abkürzungen

EOS, early-onset Sepsis; LOS, late-onset Sepsis; SSW, Schwangerschaftswoche; GBS, Gruppe-B-Streptokokken; (f)vBS, (früher) vorzeitiger Blasensprung; AIS, Amnioninfektionssyndrom; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; SOFA, sepsis related organ failure assessment; CRP, C-reaktives Protein; PCT, Procalcitonin; PCR, polymerase chain reaction; NEC, nekrotisierende Enterokolitis; PPV, positiver prädiktiver Wert; NPV, negativer prädiktiver Wert

## 1.) EINLEITUNG

Eine Sepsis bedeutet die Ausbreitung einer (beliebigen) lokal begrenzten, Infektion auf die gesamte Blutbahn mit potenziell akut lebensbedrohlichen Dysfunktionen sämtlicher Organe infolge einer fehlgeleiteten Immunantwort. Im peripartalen Rahmen wird dieses Krankheitsbild jedoch nochmals hinsichtlich des Beginns klinischer Symptome differenziert. Wird das Neugeborene innerhalb der ersten 72 Lebensstunden klinisch auffällig (= symptomatisch), so spricht man von einer „Early-Onset Sepsis“ (Bethou and Bhat, 2022). Treten diese klinischen Auffälligkeiten jedoch später als 72 Stunden zutage, so wird die Erkrankung als „Late-Onset Sepsis“ beschrieben (Bethou and Bhat, 2022). Am höchsten ist das Risiko für die Entstehung einer Sepsis allerdings in den ersten 72 Lebensstunden (Rafi et al. 2020)

Die Bandbreite möglicher klinischer Symptome ist vielfältig, u.a. - respiratorisch (Apnoe, Zyanose etc.), kardiologisch (Schwankungen der Herzfrequenz, Schock etc.), neurologisch (Lethargie, Krämpfe etc.), gastrointestinal (Erbrechen, Trinkschwäche etc.), idiopathischer Ikterus, Temperaturinstabilität, Purpura/Petechien (Chauhan et al. 2017, Procianoy and Silveira 2020, Yadav and Yadav 2022). Besonders das letztgenannte Symptom ist ein Zeichen einer bei der neonatalen Sepsis vermehrt auftretenden gestörten Koagulation, die in letzter Konsequenz zu einem Multiorganversagen führen kann (Yadav and Yadav 2022). Während all diese Symptome eine ernsthafte Bedrohung des Neugeborenen darstellen, so wird besonders vor neurologischen Folgeschäden gewarnt (Celik et al. 2022, Chauhan et al. 2017, Molloy and Bearer 2022, Procianoy and Silveira 2020), deren Ausmaß im initialen Geschehen nicht immer abzusehen ist. Mögliche langfristige Folgen sind beispielsweise Hörverlust, infantile Zerebralparese, Sehstörungen und kognitive Einschränkungen (Celik et al. 2022, Memar et al. 2019). Gleichzeitig wird davor gewarnt, einen alleinigen kausalen Zusammenhang zwischen der neonatalen Sepsis als Ursache und besagten neurologischen Schäden als Folge zu ziehen (Bhat and Bhandari 2022).

Grundsätzlich ist die neonatale Sepsis ein schwerwiegendes Krankheitsbild zum Lebensbeginn, und ist nach wie vor eines der vorherrschend verantwortlichen Krankheitsbilder, welches eine neonatale Morbidität und Mortalität bedingt (Botondi et al. 2022). Die Inzidenz variiert weltweit, die Angaben reichen von 1-4/1000 Lebendgeborenen in Industrieländern zu 49-170/1000 Lebendgeborenen in Entwicklungsländern (Celik et al. 2022) – in den USA ca. 0,77/1000 Lebendgeborenen und 0,5/1000 Reifgeborenen (Procianoy and Silveira 2020). Die Inzidenz der EOS liegt bei ca. 0,6 % aller Lebendgeborener sowie

16,6 %, wenn die Geburt vor der 28. Schwangerschaftswoche erfolgte (Yadav and Yadav 2022). Schätzungsweise sind jährlich weltweit über 1.000.000 aller neonatalen Todesfälle auf eine Sepsis zurückzuführen (Chauhan et al. 2017, Edmond and Zaidi 2010), ca. 42 % davon innerhalb der ersten Lebenswoche (Edmond and Zaidi 2010). So geht man auch davon aus, dass 4 von 10 Kindern, die in Industrieländern geboren werden und an einer neonatalen Sepsis erkranken, sterben bzw. weitreichende Einschränkungen erleiden (Jouza et al. 2022).

Während Infektionen für Menschen jeglichen Lebensalters ein Problem darstellen können, so sind Neugeborene besonders gefährdet, da deren Immunsystem nicht ausgereift ist (Bethou and Bhat 2022, Han et al. 2023, Edmond and Zaidi 2010), wodurch das Entstehen einer Sepsis begünstigt wird. Wichtig zu erwähnen ist an dieser Stelle, dass männliche Neugeborene gegenüber weiblichen Neugeborenen sensibler gegenüber Infektionskrankheiten sind (Fish 2008), mancherorts wird das männliche Geschlecht sogar als isolierter Risikofaktor für das Entstehen einer EOS betrachtet (Rafi et al. 2020). Diese Problematik wird durch eine Frühgeburtlichkeit verschärft. Je unreifer ein Neugeborenes ist, umso größer ist das Risiko einer fulminanten Symptomatik bis hin zum septischen Schock und Versterben (Sullivan and Fairchild 2022), desto früher das Kind geboren wird, wodurch sich besonders für eine EOS ein erhöhtes Risiko ergibt (Fleiss et al. 2023). Allerdings sind Frühgeborene im Vergleich zu Reifgeborenen auch einem höheren LOS-Risiko ausgesetzt, da sie öfters eine invasiveren bzw. interventionellen Therapie ausgesetzt sind, z.B. Intubationen, zentrale Venenkatheter etc., wodurch horizontale Transmissionen von Erregern begünstigt werden (Bethou and Bhat 2022). Vertikale Transmission als Infektionsursache geschieht primär im natürlichen Geburtsverlauf während einer Spontangeburt. Hier stammen die Erreger primär aus dem anogenitalen Trakt der Mutter (Procianoy and Silveira 2020, Fleiss et al. 2023, Memar et al. 2019, Eichberger et al. 2022). Als für eine Infektion bzw. Sepsis ursächliche Erreger sind in ca. 2/3 aller EOS-Fälle Gruppe-B-Streptokokken und Escherichia Coli verantwortlich (Chauhan et al. 2017, Yadav and Yadav 2022, Procianoy and Silveira 2020). GBS sind primär mit dem gastrointestinalen Trakt assoziiert, jedoch auch mit vaginaler Besiedlung (Chauhan et al. 2017). Die drei primären Risikofaktoren für eine EOS sind – GBS-Besiedlung, (früher) vorzeitiger Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom (speziell < 34 SSW) (Procianoy and Silveira 2020, Fleiss et al. 2023). Liegen mehrere dieser Risikofaktoren gleichzeitig vor, so potenziert sich das Risiko, bspw. ist das Risiko bei simultanem vBS und AIS um das Achtfache erhöht, als wenn sie jeweils isoliert auftreten (Yadav and Yadav 2022).

Auch intrauterine präpartale Infektionen wie z.B. das AIS erhöhen die neonatale Morbidität, da sie ursächlich für einen fvBS, vorzeitige Wehentätigkeit und somit eine Frühgeburtlichkeit sein können (Fleiss et al. 2023), wodurch sich wiederum weitere Morbiditäten ergeben. Hier besteht ein umgekehrt proportionales Verhältnis – je früher das Neugeborene auf die Welt kommt, umso höher ist das Risiko zu erkranken (und zu versterben).

Gemäß den Leitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe“ gibt es keine klare, standardisierte Empfehlung für das präpartal angewendete Therapieregime. Der grundsätzliche Einsatz von Antibiotika bei Risikokonstellationen ist jedoch klar anzuraten, da hierdurch das relative Risiko für eine Neugeboreneninfektion auf 0,66 gesenkt wird (95 % Konfidenzintervall 0,52-0,85) (Berger et al. 2023). Falls im Falle eines fvBS die Schwangerschaft verlängert werden soll, idealerweise bis 34+0 SSW, so ist ein gängiges Antibiotikaregime eine Einmalgabe von Azithromycin p.o. (zumeist 1 g, eine „ideale“ Dosierung gibt es nicht), Ampicillin 2 g i.v. alle 6-8 Stunden für 2 Tage sowie anschließend Amoxicillin 500 p.o. 3x/Tag für insgesamt 5 Tage. Diese Therapie ist auch im Falle eines fvBS zwischen 34+0 SSW bis 36+6 SSW empfohlen (Berger et al. 2023). Sollten vorzeitige Wehen eintreten, ohne dass ein fvBS besteht, so sollte auf eine antibiotische Therapie verzichtet werden (Berger et al. 2023). Im Falle eines manifesten AIS ist die Schwangerschaft jedoch zeitnah zu beenden. Das AIS ist definiert als eine intrauterine Infektion, die sowohl beim ungeborenen Kind symptomatisch wird (Tachykardie, vorzeitige Wehentätigkeit), als auch bei der Mutter (Fieber, erhöhte Entzündungsparameter).

## 2.) Fragestellung

Die primäre Fragestellung, die dieser Dissertation zugrunde liegt, lautet - Inwiefern/wie oft lassen sich durch prä- bzw. peripartale Abstriche der Mütter spätere Sepsiserreger bei neonataler Sepsis identifizieren?

Folgend stellen sich weitere Fragen – Ermöglichen diese Beobachtungen prä- und postpartale Screeningmöglichkeiten bzw. Vorhersagemöglichkeiten für das spätere Auftreten einer Infektion oder Sepsis? Lassen sich darauf Schlussfolgerungen für die Indikation zur peripartalen Antibiose in diesen Konstellationen ziehen?

### 3.) Methoden

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, wurde für das zu nutzende Patientenkollektiv keine Vorabauswahl durchgeführt. Die untersuchten Fälle entsprechen dem typischen Kollektiv eines Perinatalzentrums Level 1. Der Beobachtungszeitraum beträgt 6 Jahre. Folgende Einschlusskriterien wurden definiert – Neugeborene, die postpartal an einer Infektion erkrankten sowie Mutter-Kind-Paare, die ausschließlich am selben Klinikum entbunden hatten bzw. geboren wurden.

Folgend wurden von allen Kindern mit postpartalen Infektionen diejenigen identifiziert, die gemäß den „IQTIG Ausfüllhinweisen für Neonatologie“ (QS-Spezifikation 2021 Version 07), welche sich mit der AWMF-Leitlinie für bakterielle Infektionen bei Neugeborenen (Register Nr. 02/008, Version 4.2) decken, an einer neonatalen Sepsis erkrankt waren.

Bei diesen Fällen wurden zunächst die erhobenen Befunde der Neugeborenen ausgewertet und entsprechend die mikrobiologischen Abstrichergebnisse der betreffenden Mütter korreliert. Für die Mütter wurden jedoch prä- und postpartale Befunde herangezogen, wobei die präpartale Diagnostik diesbezüglich fast ausschließlich das GBS-Screening betraf, postpartal wurden hingegen u.a. auch mikrobiologische Abstriche von Plazenta und Eihaut verwendet. Initial wurden die Kinder nur in Reif- und Frühgeborene aufgeteilt. Anschließend wurden die zugehörigen Mütter anhand von Klinik und mikrobiologischen bzw. laborchemischen Parametern überprüft. Hier ist anzumerken, dass im Falle einer Mehrlingsgravidität jeder Mehrling als Einzelfall betrachtet wurde. Zusätzlich wurden die Übergruppen der Reif- und Frühgeborenen noch in Untergruppen, sortiert nach EOS und LOS, unterteilt.

Zunächst wurde bei Kindern und Müttern jeweils das Vorliegen eines Erregernachweises in mikrobiologischen Abstrichen bzw. Blutkulturen geprüft. Im nächsten Schritt wurden die Ergebnisse der entsprechenden Mutter-Kind-Paare verglichen und Paare identifiziert, bei denen die mikrobiologischen Befunde übereinstimmten. Die zentrale Fragestellung dieser Dissertation ist die Bestimmung der Detektionsrate neonataler Sepsiserreger im Rahmen dieser beschriebenen, mütterlichen Abstrichdiagnostik. In diesem Kontext wurde auch eine „number needed to test“ errechnet, die in ihrer Anwendung der in epidemiologischen Fragestellungen weit verbreiteten „number needed to treat/harm“ ähnelt. Diese NNT kann jedoch nur einen wahrscheinlichen Erreger beschreiben, mikrobiologisch identifizierte Keime jedoch müssen nicht zwangsläufig für die Sepsis auch verantwortlich sein (Celik et al. 2022).

Hierzu wäre eine genetische Identifikation der Erreger notwendig, die in der klinischen Routine aber nicht durchgeführt wird.

#### 4.) PROBLEMATIK

Während es bei Erwachsenen allgemein gültige Definitionen gibt, so ist im Rahmen der neonatalen Sepsis eine (international) umfassende, allgemein gültige und verlässliche Definition nicht vorhanden (Cantey and Lee 2021, Sullivan and Fairchild 2022, Molloy and Bearer 2022, Henry et al. 2022, Boscarino et al. 2023). Ebenso ist die Anwendung der Kriterien von älteren Kindern und Erwachsenen auf die neonatale Sepsis unpräzise (Cantey and Lee 2021), insbesondere bezüglich der Aussagekraft von Laborparametern (Sullivan and Fairchild 2022). Einen (internationalen) Konsens für die Definition der neonatalen Sepsis zu finden, ist daher von großer Bedeutung, damit die generelle klinische Versorgung verbessert werden kann (Bhat and Bhandari 2022, Hayes et al. 2023). Durch das Fehlen einer solchen allgemeingültigen Definition besteht die Schwierigkeit in der Bestimmung klar definierter Endpunkte zum Vergleich des Ergebnisses der Diagnostik und Therapie (Henry et al. 2022), und somit auch in der Bestimmung bzw. Erforschung des klinischen Outcomes der betroffenen Kinder (Hayes et al. 2023).

Bei (frühgeborenen) Neonaten kommt es postpartal zu weitreichenden, körperlichen Umstellungen. Außerdem liegen bei Frühgeborenen vermehrt Komorbiditäten vor, sodass es bei diesen Kindern infektionsunabhängige Konstellationen von Klinik und laborchemischen Parametern gibt, die denen einer Infektion ähneln bzw. eine Infektion vortäuschen können (Tiozzo and Mukhopadhyay 2022, Fleiss et al. 2023, Sullivan and Fairchild 2022, Chauhan et al. 2017, Henry et al. 2022, Botondi et al. 2022, Eichberger et al. 2022). Folgend sollten solche Konstellationen in die Diagnostik miteinbezogen werden (Tiozzo and Mukhopadhyay 2022) – im Falle des Verdachts auf neonatale Sepsis sollte daher immer (!) die klinische Situation als eine Zusammenschau aus Laborergebnissen und klinischen Symptomen erfolgen (Sullivan and Fairchild 2022). Die isolierte Betrachtung der Laborparameter sollte keine Indikation zur antibiotischen Therapie der Neugeborenen darstellen (Fleiss et al. 2023). Erschwerend zum unspezifischen Beschwerdebild kommt hinzu, dass die Symptomatik teilweise vergleichsweise subtil ist, besonders bei Frühgeborenen (Eichberger et al. 2022, Edmond and Zaidi 2010, Han et al. 2023). Während hier früher zur Diagnostik das „systemic inflammatory response syndrome“ genutzt wurde, so ist das SIRS heutzutage (fast)

flächendeckend durch den „sepsis-related organ failure assessment“-Score abgelöst worden (Sullivan and Fairchild 2022).

Hinsichtlich eines präpartalen Screenings gibt es derzeit nur das GBS-Screening. Hierbei gibt es zwei Strategien – eine „Test-Strategie“, anhand derer man allen Frauen, die einen positiven Nachweis hatten, nach (f)vBS ein Antibiotikum (i.d.R. Ampicillin) verabreicht, sowie die „Risiko-Strategie“, bei der allen Frauen ein Antibiotikum verabreicht wird, sofern bestimmte Risikofaktoren vorliegen, bspw. drohende Frühgeburt, vorangegangene Geburt mit GBS-positivem Kind, GBS-Nachweis im Urin, (f)vBS vor über 18 Stunden oder Hinweise auf eine maternale Infektion (Temperatur > 38°C etc.). Dies deckt sich mit dem vom US-amerikanischen „Center for Disease Control and Prevention“ empfohlenen Vorgehen (Procianoy and Silveira 2020). Die „Test-Strategie“ wird per vaginalem und rektalem Abstrich in der 35. bis 37. SSW durchgeführt, ist derzeit jedoch eine IGeL-Leistung. Bei der „Risiko-Strategie“ wird oft zusätzlich noch ein Abstrich gemacht, der hingegen eine Kassenleistung ist. Durch dieses Screening im Sinne der „Test-Strategie“ konnten die GBS-positiven EOS-Fälle um bis zu 65 % reduziert werden (Chauhan et al. 2017, Yadav and Yadav 2022), jedoch nahmen hierdurch die Fälle mit opportunistischen Erregern bzw. deren Gesamtanteil sowie Resistenzen aufgrund des Einsatzes von Breitbandantibiotika zu (Chauhan et al. 2017, Yadav and Yadav 2022). Unabhängig von Screening, klinischen und laborchemischen Symptomen kommt einer adäquaten Handhygiene der Geburtshelfer und der konsequenten Verabreichung von Muttermilch für die Prävention der neonatalen Infektion, sowie anderer Erkrankungen wie der nekrotisierenden Enterokolitis und der Frühgeborenenretinopathie (Maayan-Metzger et al., 2012), eine große Bedeutung zu (Procianoy and Silveira 2020, Bethou and Bhat 2022, Edmond and Zaidi, 2010).

Neben der Prävention einer Infektion ist die frühzeitige Diagnostik essenziell. Aktuell gibt es bereits mehrere laborchemische Parameter, die routinemäßig Anwendung in der Infektionsdiagnostik finden und Aufschluss über die Immunreaktion des Patienten geben. Hierbei sind v.a. das Procalcitonin und das C-reaktive Protein zu nennen. Probleme gibt es hier jedoch aus verschiedener Hinsicht – das PCT ist bei bakteriellen Infektionen ein sehr spezifischer Parameter, ist jedoch sehr kostenaufwändig (Yadav and Yadav 2022). Das CRP wiederum ist relativ unspezifisch und kann auch bei nicht-bakteriellen Infektionen und durch andere Ereignisse erhöht sein. Hierdurch entsteht die Gefahr einer exzessiven und möglicherweise nicht indizierten Anwendung von Antibiotika. Der Verzicht auf die wiederholte Bestimmung von CRP im Rahmen einer EOS reduziert dieses Ausmaß jedoch,

ohne das klinische Outcome zu verschlechtern (Tiozzo and Mukhopadhyay 2022). CRP ist zur alleinigen Bestätigung nicht ausreichend, zum Ausschluss ist ein „negatives“ CRP aber präzise genug (Boscarino et al. 2023). PCT und CRP haben allerdings eine begrenzte Wertigkeit, da beide nach Geburt einen Anstieg erfahren und nach 48-72 wieder abfallen, andererseits wird das PCT durch eine antibiotische Therapie rasch gesenkt, ohne dass hierdurch die klinische Symptomatik adäquat widerspiegelt wird (Boscarino et al. 2023). Hierbei kann z.B. die Nutzung einer PCT-CRP-Ratio im Vergleich mit PCT sinnvoll sein, wodurch man zwischen dem Verdacht auf Sepsis und einer bestätigten Sepsis relativ sicher differenzieren kann (Chauhan et al. 2017). Dieser Ratio entsprechend gibt es auch Meinungen, anhand derer man den Forschungsfokus nicht auf neue/neuartige Parameter legen sollte, sondern auf die Kombination traditioneller Marker (Boscarino et al. 2023).

Blutkulturen werden nach wie vor als diagnostischer Goldstandard betrachtet (Bethou and Bhat 2022, Yadav and Yadav 2022), sind allerdings anfällig für Störfaktoren. Einerseits wird deren Diagnostik durch ein ungenügendes Maß an Blut, prädiagnostischer Antibiose und dem Ausmaß der Infektion verfälscht (Memar et al. 2019, Bethou and Bhat 2022, Botondi et al. 2022). Andererseits besteht eine geringe Sensitivität für die Identifikation des Sepsisverursachers (Chauhan et al. 2017, Boscarino et al. 2023), was jedoch durch ein klar definiertes Mindestmaß von 1 ml Blut deutlich verbessert werden kann (Bethou and Bhat 2022, Celik et al. 2022, Schelonka et al. 1996, Romańska et al. n.d.) – dennoch sind nach wie vor, auch im Vergleich mit einer PCR als diagnostisches Mittel, unspezifische Identifikationen möglich bzw. die identifizierten Keime sind nicht auch zwangsläufig der (primäre) Erreger (Celik et al. 2022). Ebenso kann eine PCR nicht zwangsläufig zwischen einer abgeklungenen und einer aktiven Infektion differenzieren (Bethou and Bhat 2022). Somit sollten auch andere Langzeiteffekte in Betracht gezogen werden wie die Länge des Krankenhausaufenthaltes etc. (Tiozzo and Mukhopadhyay 2022).

In der aktuellen klinischen Vorgehensweise besteht ein Trend, von einer generellen, peripartalen antibiotischen Therapie abzugehen und sich stattdessen mehr an dem klinischen Zustand des Neugeborenen zu orientieren. Unter anderem ältere englische/amerikanische Leitlinien sahen vor, dass unabhängig vom klinischen Zustand des Neugeborenen abhängig von diversen Risikofaktoren Blutkulturen abgenommen und Antibiotika verabreicht werden sollten. In neueren Leitlinien wird die Klinik des Neugeborenen jedoch mehr in den Vordergrund gerückt. Bei GBS-Besiedlung empfehlen die „American Academy of Pediatrics“ und das englische „National Institute for Health and Care Excellence“ jedoch nach wie vor

die peripartale Antibiose (Fleiss et al. 2023). Grund für dieses Umdenken ist u.a. ein gestörtes intestinales Mikrobiom, welches, besonders bei Frühgeborenen, zu weiteren Komplikationen wie der NEC führen kann (Yadav and Yadav 2022, Fischer et al. 2023) sowie der Förderung von Resistenzen gegenüber Antibiotika (Yadav and Yadav 2022, Chauhan et al. 2017, Fischer et al. 2023). Beispielsweise werden bei einem „klinischen AIS“ als obligater Indikation für ein peripartales Antibiotikum viele gesunde (!) Kinder unnötigerweise mitbehandelt (Fleiss et al. 2023), weswegen das „American College of Obstetricians and Gynecologists“ etwa ein isoliertes maternales Fieber ohne weiteren Hinweis auf AIS nicht als AIS betrachtet und behandelt (Fleiss et al. 2023). Folglich benötigen Neonatologen ein diagnostisches Tool, das hoch spezifisch und sensitiv ist und auch frühzeitig einsetzbar, um den unnötigen Einsatz von Antibiotika zu vermeiden. Dies sollte neben der Verringerung von Morbidität und Mortalität ein primäres Ziel der Sepsisdiagnostik sein (Memar et al. 2019). Da die Klinik insgesamt jedoch eher unspezifisch und variabel ist (Yadav and Yadav 2022, Procianoy and Silveira 2020, Bethou and Bhat 2022), erhöht sich das Risiko des exzessiven Einsatzes von Antibiotika (Procianoy and Silveira 2020), im negativen Sinne auch gefördert durch Begriffe „klinische Sepsis“ und „Blutkultur-negative Sepsis“ (Celik et al. 2022). Aufgrund der zunehmenden Bedeutung einer strengeren Indikationsstellung für eine antibiotische Therapie und einer abnehmenden EOS-Inzidenz wird in diversen nationalen Leitlinien aktuell eher ein abwartendes Vorgehen empfohlen. Ein zunehmend weltweit genutztes diagnostisches Tool ist der EOS-Calculator von „Kaiser Permanente“, einem US-amerikanischen Unternehmen aus der Gesundheitsfürsorge. Er hat nachweislich zu einem Rückgang der Nutzung von Antibiotika geführt, v.a. bei Reifgeborenen und späten Frühgeborenen (Procianoy and Silveira 2020, Bethou and Bhat, 2022, Gardner and Mitchell 2023), sowie von Aufenthalten auf der Intensivstation (Fleiss et al. 2023). Die klinische Observatio erscheint in den ersten 48 Lebensstunden eventuell sogar als effektiver (Procianoy and Silveira 2020). In den USA wird er mittlerweile als primäres Diagnostikum eingesetzt (Fleiss et al. 2023). Alternative kategorische Herangehensweisen, in denen eine Kombination aus v.a. AIS und klinischer Erscheinung der Neugeborenen genutzt wird, um eine EOS zu detektieren, würde im Vergleich zur klassischen Definition der Chorioamnionitis die Fälle von antibiotischer Übertherapie von gesunden Neugeborenen reduzieren. Dies ist vergleichbar mit dem Nutzen des EOS-Calculators, aufgrund der empirischen Therapie würden vermutlich jedoch mehr Kinder eine unnötige Therapie erhalten als bei einer Nutzung des EOS-Calculators (Rick et al. 2023). Unabhängig von der Vorgehensweise besteht jedoch immer die Gefahr, dass es Fälle von Neugeborenen gibt, die vom entsprechenden Diagnostikschema nicht erfasst werden.

## 5.) Zukünftige Entwicklungen

Die gängige bzw. routinemäßig genutzte Kulturdiagnostik ist sehr zeitaufwändig und benötigt nach wie vor 24-48 h, um erste Ergebnisse zu erzielen (Celik et al. 2022, Jouza et al. 2022, Boscarino et al. 2023, Edmond and Zaidi, 2010, Han et al. 2023), wodurch die benötigte Therapie einerseits verzögert wird, andererseits eine empirische Therapie mit Antibiotika vorangetrieben wird, die wiederum für mehr Resistenzen verantwortlich ist (Celik et al. 2022). Eine gezielte Therapie wird somit erschwert. Daher ist es ein wichtiger Forschungsansatz, diagnostische Tools zu entwickeln, die nicht auf (Blut-)kulturen basieren, sondern bspw. mit genomischen und proteomischen Markern verbunden sind, was sich unter dem Begriff „Omics-Technologie“ zusammenfassen lässt, um zu einer schnelleren (und genaueren) Diagnose zu führen (Bethou and Bhat 2022). Eine frühe bzw. frühere Diagnose könnte einerseits das Outcome der Neugeborenen verbessern, andererseits würden unnötige antibiotische Therapien verhindert werden können (Boscarino et al. 2023). Um diese Technologie voranzutreiben, sollte eine nachdrückliche Förderung erfolgen (Boscarino et al. 2023). Hier kann auch die Massenspektrometrie, eine neuartige und immer mehr Beachtung findende Diagnostik, ergänzend zu Blutkulturen eingesetzt werden, um zu schnelleren Ergebnissen zu kommen (Celik et al. 2022, Boscarino et al. 2023). Gerade Fortschritte in der Geschwindigkeit der Diagnostik, kombiniert mit einer „antibiotic stewardship“, werden die Morbidität und Mortalität reduzieren (Celik et al. 2022, Bethou and Bhat 2022). Unter „antibiotic stewardship“ versteht man, vereinfacht gesagt, den rationalen und verantwortungsvollen Einsatz von und Umgang mit Antibiotika – wichtige Faktoren hierbei sind u.a. die richtige bzw. angemessene Indikation, richtige Dosierung und eine Applikationszeit, die so kurz wie möglich ist. Diese Prinzipien sollten generell in allen neonatologischen Abteilungen Anwendung finden (Bethou and Bhat 2022). Eine mögliche, komplementäre Therapie zur „antibiotic stewardship“, um die Mortalität zu senken und die neurologische Entwicklung positiv zu beeinflussen, ist die Verabreichung von Zink (3mg/kg 2x/d für 10 Tage) (Banupriya et al. 2021). Von einem breitflächig akzeptiertem sowie gängigem Therapieschemata ist diese Option jedoch noch weit entfernt. Für die Beurteilung der neurologischen Entwicklung (zumindest) nach den ersten 2 Lebensjahren kann die „Bayley Scales of Infant Development“ in Zukunft eine brauchbare Basis darstellen (Henry et al. 2022).

Weitere, vielversprechende Ansätze im Rahmen der Diagnostik liegen in der künstlichen Intelligenz und spezifischen Vorhersagemodellen, ähnlich dem EOS-Calculator, in denen

verschiedene Parameter (z.B. Geburtsgewicht, Geschlecht, mütterliches Alter, Schwangerschaftsalter etc.) eine wichtige Rolle spielen (Sahu et al. 2022). Diese Suche nach frühen und präzisen diagnostischen und prognostischen Biomarkern hat zuletzt auch microRNA's als potenziell nützlich dargestellt (Han et al. 2023, Boscarino et al., 2023), wobei hier ein noch höherer Durchsatz im klinischen Alltag benötigt wird, um eine gute evidenz-basierte Grundlage zu bieten (Jouza et al. 2022, Han et al. 2023). Vorteil dieser microRNA's ist einerseits, dass deren Ausschüttung ins Blut im frühen Stadium der Sepsis sich mit Ausmaß und Voranschreiten der Erkrankungen deckt, andererseits sind sie gegenüber traditionellen Parametern schneller verfügbar und verlässlicher messbar, wodurch sie auch eine hohe theoretische Relevanz für den klinischen Alltag besitzen (Han et al. 2023). Diesbezügliche Forschung muss weiterhin ausgiebig betrieben werden, um neben der beschriebenen klinischen Praktikabilität auch in ihren Ergebnissen auch reproduzierbar zu sein. Ob die Implementierung dieser und anderer neuer Parameter praktikabel ist, muss fortwährend geprüft werden (Edmond and Zaidi, 2010). Zusammenfassend lässt sich hierzu sagen, dass die Eckpfeiler zukünftiger Strategien aus genetischen (Bio-)markern, Massenspektrometrie, personalisierter Medizin, künstlicher Intelligenz und weiteren diagnostischen Instrumenten gebildet werden (Celik et al. 2022).

Es besteht viel aktive Forschung zur Findung neuartiger Laborparameter, insb. hämatologischer Natur (Fleiss et al. 2023), die jedoch aktuell keine klinische Routine darstellen, somit sind bspw. Blutkulturen und Leukozyten nach wie vor die primär genutzten Einheiten (Yadav and Yadav 2022). Zu neuen, aber v.a. auch zu den klassischen Parametern gibt es gerade, wie bereits vorab beschrieben, keine für Neugeborene angepassten Werte, wodurch u.a. der positive prädiktive Wert herabgesetzt wird (Fleiss et al. 2023). Diese begrenzte Aussagefähigkeit wird durch die Notwendigkeit wiederholter Blutabnahmen unterstrichen (Molloy and Bearer 2022).

Ein zunehmend prominenter Begriff der zukünftigen Entwicklungen ist der „Biomarker“. Während derzeit dahingehend noch keine hohe diagnostische Genauigkeit vorliegt [Celik et al], so sollte für eine verlässliche Aussagekraft ein guter Fokus auf kommende experimentelle Analysen gelegt werden (Chauhan et al. 2017, Memar et al. 2019). Unterteilt werden diese Biomarker u.a. in bakteriell, genetisch und molekular (Molloy and Bearer 2022, Chauhan et al. 2017) – nach aktuellem Stand haben diese Parameter jedoch nur begrenzte, routinemäßige klinische Anwendung und befinden sich nach wie vor in der Erforschung (Molloy and Bearer 2022). Im Vergleich mit der eingangs erwähnten, langwierigen Kulturdiagnostik bieten

besonders molekulare Biomarker Aussicht auf Verbesserung. Einerseits, da es Hinweise auf eine höhere Sensitivität und Spezifität gibt (Chauhan et al. 2017), andererseits, da mit deren Hilfe eine Erregeridentifikation in unter 12 Stunden gelingen kann (Celik et al. 2022). Hierdurch wird eine schnellere und v.a. gezieltere Therapie sowie ein kürzerer Klinikaufenthalt ermöglicht. Eine breite Evidenz hierfür liegt jedoch (noch) nicht vor, sodass sie Blutkulturen bisher nicht als Goldstandard ablösen können (Celik et al. 2022, Chauhan et al. 2017).

Während sich veraltete, aktuelle sowie neuartige Parameter auf klinischem und laborchemischem Terrain bewegen, so gibt es durchaus auch komplett differente Herangehensweisen. Da Neugeborene nicht zielgerichtet kommunizieren können, versucht man mittels Maschinenlernen in Form von „Deep Learning“ deren Schreien als mögliches diagnostisches Tool zu nutzen (Zayed et al. 2023). Dieses Maschinenlernen findet beispielsweise auch Anwendung in der Detektion von Lymphknotenmetastasen im Rahmen der Diagnostik bei Zervixkarzinomen (Arezzo et al. 2023).

Ein idealer Marker muss aus klinischer Sicht u.a. über eine sehr hohe Sensitivität und NPV/PPV verfügen (Celik et al. 2022, Chauhan et al. 2017, Sharma et al. 2018), eine schnelle und frühzeitige Diagnose ermöglichen sowie im Idealfall einen spezifischen Erreger identifizieren. Gleichzeitig sollte er eine hohe Aussagekraft über die Prognose und das Ausmaß der Infektion liefern. Aus laborchemischer Sicht sollte er möglichst wenig Material benötigen, schnell und kostengünstig verfügbar sein (Eichberger et al. 2022, Sharma et al. 2018).

Grundsätzlich ist bei bestehender, intensiver Forschung jedenfalls von einer zunehmenden, diagnostischen Genauigkeit auszugehen (Fleiss et al. 2023), wodurch im Falle einer neonatalen Sepsis das Outcome der betroffenen Kinder zukünftig deutlich verbessert werden kann, gerade wenn eine (internationale) Kooperation miteinbezogen wird (Molloy and Bearer 2022).

Der Forschungsgegenstand dieser Dissertation ist darauf fokussiert, durch prä- bzw. peripartale mikrobiologische Diagnostik eine gute Aussagekraft hinsichtlich der Wertigkeit mütterlicher Abstriche zu erhalten, und somit letztlich auch Möglichkeiten zur Verbesserung im Rahmen des Screenings für die neonatale Sepsis zu finden. Aktuell lässt sich allerdings feststellen, dass die Möglichkeiten der vorab tätigen Gynäkologen und Geburtshelfer, prä- und peripartal einen späteren Sepsiserreger zuverlässig zu detektieren, momentan begrenzt

sind. Daher sollte auch in Zukunft ein zentraler Fokus auf die Verbesserung der postpartalen Nachweismöglichkeiten und einer dadurch zielgerichteteren Therapie gelegt werden, um das bestmögliche Outcome für die Neugeborenen zu ermöglichen.

## 6.) Literaturverzeichnis

- 1.) Arezzo, F., Cormio, G., Mongelli, M., Cazzato, G., Silvestris, E., Kardhashi, A., Cazzolla, A., Lombardi, C., Venerito, V., Loizzi, V., 2023. Machine learning applied to MRI evaluation for the detection of lymph node metastasis in patients with locally advanced cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet* 307, 1911–1919. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06824-6>
- 2.) Banupriya, N., Bhat, B.V., Sridhar, M.G., 2021. Role of Zinc in Neonatal Sepsis. *Indian J Pediatr* 88, 696–702. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03748-y>
- 3.) Berger, R., Abele, H., Bahlmann, F., Doubek, K., Felderhoff-Müser, U., Fluhr, H., Garnier, Y., Grylka-Baeschlin, S., Hayward, A., Helmer, H., Herting, E., Hoopmann, M., Hösli, I., Hoyme, U., Kunze, M., Kuon, R.-J., Kyvernitakis, I., Lütje, W., Mader, S., Maul, H., Mendling, W., Mitschdörfer, B., Nothacker, M., Olbertz, D., Ramsell, A., Rath, W., Roll, C., Schlembach, D., Schleußner, E., Schütz, F., Seifert-Klauss, V., Stubert, J., Surbek, D., 2023. Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, September 2022) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and on the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 83, 569–601. <https://doi.org/10.1055/a-2044-0345>
- 4.) Bethou, A., Bhat, B.V., 2022. Neonatal Sepsis-Newer Insights. *Indian J Pediatr* 89, 267–273. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03852-z>
- 5.) Bhat, V., Bhandari, V., 2022. Does Neonatal Sepsis Independently Increase Neurodevelopmental Impairment? *Children (Basel)* 9, 568. <https://doi.org/10.3390/children9040568>
- 6.) Boscarino, G., Migliorino, R., Carbone, G., Davino, G., Dell’Orto, V.G., Perrone, S., Principi, N., Esposito, S., 2023. Biomarkers of Neonatal Sepsis: Where We Are and Where We Are Going. *Antibiotics (Basel)* 12, 1233. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081233>

- 7.) Botondi, V., D'Adamo, E., Plebani, M., Trubiani, O., Perrotta, M., Ricco, L.D., Spagnuolo, C., Sanctis, S.D., Barbante, E., Strozzi, M.C., Maconi, A., Gazzolo, F., Betti, M., Roveta, A., Levantini, G., Gazzolo, D., 2022. Perinatal presepsin assessment: a new sepsis diagnostic tool? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 60, 1136–1144. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0277>
- 8.) Cantey, J.B., Lee, J.H., 2021. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Clinics in Perinatology, Perinatal and Neonatal Infections* 48, 215–227. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.03.012>
- 9.) Celik, I.H., Hanna, M., Canpolat, F.E., Pammi, M., 2022. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Past, Present and Future. *Pediatr Res* 91, 337–350. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01696-z>
- 10.) Chauhan, N., Tiwari, S., Jain, U., 2017. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. *Microbial Pathogenesis* 107, 234–242. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.03.042>
- 11.) Edmond, K., Zaidi, A., 2010. New Approaches to Preventing, Diagnosing, and Treating Neonatal Sepsis. *PLoS Med* 7, e1000213. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000213>
- 12.) Eichberger, J., Resch, E., Resch, B., 2022. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front Pediatr* 10, 840288. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.840288>
- 13.) Fischer, A.M., Mitchell, J.L., Stanley, K.C., Javed, M.J., 2023. A Quality Improvement Project to Reduce Antibiotic Exposure in Premature Neonates. *Hosp Pediatr* 13, 435–448. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2022-006644>
- 14.) Fish, E.N., 2008. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol* 8, 737–744. <https://doi.org/10.1038/nri2394>
- 15.) Fleiss, N., Schwabenbauer, K., Randis, T.M., Polin, R.A., 2023. What's new in the management of neonatal early-onset sepsis? *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 108, 10–14. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323532>
- 16.) Gardner, B.D., Mitchell, L., 2023. Risk Stratification to Support Antibiotic Stewardship and Breastfeeding Exclusivity in a Military Treatment Facility. *Nursing for Women's Health* 27, 201–210. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2023.01.009>

- 17.) Han, W., Li, S., Wang, N., Chen, X., Ma, J., Liang, J., Hao, L., Ren, C., 2023. MiRNAs as biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 36, 2217317. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2217317>
- 18.) Hayes, R., Hartnett, J., Semova, G., Murray, C., Murphy, K., Carroll, L., Plapp, H., Hession, L., O'Toole, J., McCollum, D., Roche, E., Jenkins, E., Mockler, D., Hurley, T., McGovern, M., Allen, J., Meehan, J., Plötz, F.B., Strunk, T., de Boode, W.P., Polin, R., Wynn, J.L., Degtyareva, M., Küster, H., Janota, J., Giannoni, E., Schlapbach, L.J., Keij, F.M., Reiss, I.K.M., Bliss, J., Koenig, J.M., Turner, M.A., Gale, C., Molloy, E.J., 2023. Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials. *Pediatr Res* 93, 1141–1148. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01749-3>
- 19.) Henry, C.J., Semova, G., Barnes, E., Cotter, I., Devers, T., Rafaeel, A., Slavescu, A., Cathain, N.O., McCollum, D., Roche, E., Mockler, D., Allen, J., Meehan, J., Klingenberg, C., Latour, J.M., van den Hoogen, A., Strunk, T., Giannoni, E., Schlapbach, L.J., Degtyareva, M., Plötz, F.B., de Boode, W.P., Naver, L., Wynn, J.L., Küster, H., Janota, J., Keij, F.M., Reiss, I.K.M., Bliss, J.M., Polin, R., Koenig, J.M., Turner, M.A., Gale, C., Molloy, E.J., 2022. Neonatal sepsis: a systematic review of core outcomes from randomised clinical trials. *Pediatr Res* 91, 735–742. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01883-y>
- 20.) Jouza, M., Bohosova, J., Stanikova, A., Pecl, J., Slaby, O., Jabandziev, P., 2022. MicroRNA as an Early Biomarker of Neonatal Sepsis. *Front Pediatr* 10, 854324. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.854324>
- 21.) Maayan-Metzger, A., Avivi, S., Schushan-Eisen, I., Kuint, J., 2012. Human Milk Versus Formula Feeding Among Preterm Infants: Short-Term Outcomes. *Am J Perinatol* 29, 121–126. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1295652>
- 22.) Memar, M.Y., Alizadeh, N., Varshochi, M., Kafil, H.S., 2019. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 32, 143–153. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1366984>
- 23.) Molloy, E.J., Bearer, C.F., 2022. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. *Pediatr Res* 91, 267–269. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01918-4>
- 24.) Procianoy, R.S., Silveira, R.C., 2020. The challenges of neonatal sepsis management. *Jornal de Pediatria* 96, 80–86. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.10.004>

- 25.) Rafi, Md.A., Miah, M.M.Z., Wadood, Md.A., Hossain, Md.G., 2020. Risk factors and etiology of neonatal sepsis after hospital delivery: A case-control study in a tertiary care hospital of Rajshahi, Bangladesh. *PLoS One* 15, e0242275.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242275>
- 26.) Rick, A.-M., Copp, E., Buckley, A., Yanowitz, T., Martin, J., Shaikh, N., Switzer, G., Hooven, T., Beigi, R., 2023. Categorical Risk Stratification for Neonatal Early Onset Sepsis using Suspected Intraamniotic Infection and the Newborn Exam. *Res Sq rs.3.rs-2838294*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2838294/v1>
- 27.) Romańska, J., Wawrzoniak, T., Hołowaty, D., Mazanowska, N., Krajewski, P., n.d. Point-of-Care Verification of Blood Culture Volume in Neonates: A Feasibility Trial. *J Mother Child* 27, 83–92. <https://doi.org/10.34763/jmotherandchild.20232701.d-22-00063>
- 28.) Sahu, P., Raj Stanly, E.A., Simon Lewis, L.E., Prabhu, K., Rao, M., Kunhikatta, V., 2022. Prediction modelling in the early detection of neonatal sepsis. *World J Pediatr* 18, 160–175. <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00505-1>
- 29.) Schelonka, R.L., Chai, M.K., Yoder, B.A., Hensley, D., Brockett, R.M., Ascher, D.P., 1996. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* 129, 275–278. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70254-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70254-8)
- 30.) Sullivan, B.A., Fairchild, K.D., 2022. Vital signs as physiomarkers of neonatal sepsis. *Pediatr Res* 91, 273–282. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01709-x>
- 31.) Tiozzo, C., Mukhopadhyay, S., 2022. Noninfectious Influencers of Early-Onset Sepsis Biomarkers. *Pediatr Res* 91, 425–431. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01861-4>
- 32.) Yadav, P., Yadav, S.K., 2022. Progress in Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis: A Review Article. *JNMA J Nepal Med Assoc* 60, 318–324.  
<https://doi.org/10.31729/jnma.7324>
- 33.) Sharma, D., Farahbakhsh, N., Shastri, S., Sharma, P., 2018. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 31, 1646–1659. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1322060>

34.) Zayed, Y., Hasasneh, A., Tadj, C., 2023. Infant Cry Signal Diagnostic System Using Deep Learning and Fused Features. *Diagnostics (Basel)* 13, 2107.  
<https://doi.org/10.3390/diagnostics13122107>

### 3. Originalpublikation

## Möglichkeiten der Detektionsrate neonataler Sepsiserreger im Rahmen mikrobiologischer Diagnostik bei den Müttern – Real World Data

Possible Rates of Detection of Neonatal Sepsis Pathogens in the Context of Microbiological Diagnostics in Mothers – Real World Data



Autorinnen/Autoren

Raffael Kuld<sup>1,2</sup>, Alexander Krauth<sup>3</sup>, Joachim Kühr<sup>3</sup>, Janine Krämer<sup>1</sup>, Ralf Dittrich<sup>2,4</sup>, Lothar Häberle<sup>2,4</sup>, Andreas Müller<sup>1,2</sup>

Institute

- 1 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe, Germany
- 2 Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany
- 3 Klinik für Kinderheilkunde, Franz-Lust-Kinderklinik, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe, Germany
- 4 Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany

Schlüsselwörter

bakterielle Infektion, Infektionen, Frühgeburt, Schwangerschaft, normale Geburt

Key words

bacterial infection, infections, premature birth, pregnancy, normal birth

eingereicht 13.2.2023

akzeptiert nach Revision 7.5.2023

online publiziert 21.6.2023

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk

DOI 10.1055/a-2091-0856

ISSN 0016-5751

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Andreas Müller, MD  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Städtisches Klinikum Karlsruhe  
Moltkestraße 90  
76133 Karlsruhe, Germany  
[andreas.mueller.fk@klinikum-karlsruhe.de](mailto:andreas.mueller.fk@klinikum-karlsruhe.de)



English version at:

<https://doi.org/10.1055/a-2091-0856>.

ZUSAMMENFASSUNG

**Ziel** Das Ziel dieser Studie war, die Detektionsrate neonataler Sepsiserreger in mikrobiologischen Abstrichen der Mütter zu identifizieren.

**Studiendesign** Es handelt sich um eine retrospektive Studie an einem Perinatalzentrum Level 1 im Zeitraum 2014 bis 2019 im Rahmen der Routineversorgung. Bei allen Früh- und Neugeborenen mit neonataler Sepsis wurden die mikrobiologischen Befunde der Neonaten und der Mütter auf Übereinstimmung untersucht.

**Ergebnisse** Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 948 Früh- oder Neugeborene mit einer neonatalen Infektion identifiziert. 209 (22 %) der Früh- oder Neugeborenen erfüllten die Diagnosekriterien einer neonatalen Sepsis, davon waren 157 Frühgeborene und 52 Reifgeborene. Von diesen 209 Mutter-Kind-Paaren wurden die mikrobiologischen Befunde ausgewertet. Bei 27 von 157 Müttern von Frühgeborenen (17,1 %) und bei 31 von 52 Müttern von Reifgeborenen (59,6 %) konnten keine Keime nachgewiesen werden. Paare mit Keimübereinstimmung gab es in der Gruppe der Frühgeborenen bei 30 von 130 (23,1 %, 95%-KI: 16,1–31,3) und in der Gruppe der Reifgeborenen bei 4 von 21 (19 %, 95 %-KI: 5,4–41,9). Die Number Needed to Test, um eine 90 %-Erfolgswahrscheinlichkeit für die Detektion des Erregers zu haben, schwankt je nach Auswertungsmodus zwischen 9 und 11 im günstigsten Fall und 26 und 32 im ungünstigsten Fall.

Schlussfolgerung Bei neonataler Sepsis gelang die Detektion des Sepsiserregers durch vorherige Abstrichuntersuchung der Mutter in 7 % bei Reifgeborenen und in 19 % bei Frühgeborenen. Die Number Needed to Test waren in allen Gruppen relativ hoch. Die Wertigkeit des mütterlichen Abstriches zur Identifikation neonataler Sepsiserreger muss kritisch hinterfragt werden.

#### ABSTR ACT

**Objective** The aim of this study was to identify the rate of detection of neonatal sepsis pathogens in maternal microbiological smears.

**Study Design** This is a retrospective study conducted at a Level 1 perinatal center in the context of routine care from 2014 to 2019. For all premature infants and neonates with neonatal sepsis, the neonatal and maternal microbiological findings were examined to see if there was a match.

**Results** During the study period, a total of 948 premature or newborn infants were identified as having a neonatal infection. Among all of the premature or newborn infants, 209

(22 %) met the diagnostic criteria for neonatal sepsis; of these, 157 were premature births and 52 were full-term births. We evaluated the microbiological findings for these 209 mother and child pairs. No pathogens were detected in 27 out of 157 mothers of premature infants (17.1 %) and in 31 out of 52 mothers of full-term infants (59.6 %). In the premature infant group there were pairs with matching pathogens in 30 out of 130 cases (23.1 %, 95 % CI: 16.1–31.3), and in the full-term infant group there was a match in 4 out of 21 cases (19 %, 95 % CI: 5.4–41.9). The number needed to test to have a 90 % probability of success for pathogen detection varies between 9 and 11 in the most favorable case and 26 and 32 in the least favorable case, depending on the evaluation method.

**Conclusion** In cases of neonatal sepsis, the sepsis-causing pathogen was successfully detected through prior analysis of a maternal smear in 7 % of full-term infants and in 19 % of premature infants. The number needed to test was relatively high in all groups. The value of maternal smears for identifying neonatal sepsis-causing pathogens needs to be critically questioned.

## Abkürzungen

AIS	Amnioninfektionssyndrom
CRP	C-reaktives Protein
EOS	Early-Onset-Sepsis
GBS	Gruppe-B-Streptokokken
KNS	koagulasenegative Staphylokokken
LOS	Late-Onset-Sepsis
PCT	Procalcitonin
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SSW	Schwangerschaftswoche
vBS	vorzeitiger Blasensprung

## Einleitung

Die neonatale Sepsis ist nach wie vor ein schwerwiegendes neonatologisches Krankheitsbild. Die Definition der (neonatalen) Sepsis änderte sich in der Vergangenheit und unterscheidet sich insbesondere bei Neugeborenen von der bei Erwachsenen [1]. Es gibt nach wie vor kein Screening und keine Marker, die eine neonatale Sepsis zuverlässig vorhersagen bzw. ausschließen können [2].

Im Falle der neonatalen Sepsis gilt es, im Gegensatz zu Erwachsenen, zwischen Early-Onset-Sepsis (EOS) und Late-Onset-Sepsis (LOS) zu differenzieren – Early-Onset betrifft die Fälle, die innerhalb der ersten 72 Stunden nach Geburt klinisch auffällig werden, meist innerhalb der ersten 24 Stunden, Late-Onset bezeichnet den Beginn nach den ersten 72 Lebensstunden [2, 3]. Mittlerweile ist der Erregernachweis mittels Blutkultur nicht mehr obligat für die Diagnose einer Sepsis, auch von dem unbedingten Vorliegen eines „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ als obligatem Bestandteil der Diagnosekriterien ist man mittlerweile abgekommen, da dieses auch anderweitig entstehen kann, zum Beispiel durch schwere Traumata und andere Erkrankungen. Schwerwiegende

Folgen einer neonatalen Sepsis sind unter anderem der septische Schock mit einer hohen Letalitätsrate, Organversagen sowie als langfristig schwerwiegende Folge eine kompromittierte neurologische Entwicklung des Neugeborenen [4].

Als prominentester Vertreter der pränatalen Risikofaktoren für eine EOS, die ca. 1–5 pro 1000 Lebendgeburten betrifft [5], gerade auch im Zusammenhang mit dem nicht ausgereiften Immunsystem bei einer potenziellen Frühgeburtlichkeit, ist der vorzeitige Blasensprung (vBS) zu nennen [6]. Hierdurch ist die physikalische Barriere zwischen dem Ungeborenen und der Umwelt eingeschränkt, sodass eine Keimaszension leichter erfolgen kann. Aber auch eine transplazentare oder transuterine Infektion ist möglich, wenn auch seltener [7]. Somit sind auch das Amnioninfektionssyndrom, mittlerweile als Triple I bezeichnet, sowie generelle mütterliche Infektionen als Gefahr für den Fetus zu werten. Jedoch liegen in der meisten Anzahl der Fälle von Neugeborenen, die einem Amnioninfektionssyndrom ausgesetzt waren, keine per Blutkultur bestätigten Fälle von EOS vor [8], allerdings treten auch vollkommen asymptomatische Fälle mit in der Blutkultur bestätigter Keimbildung auf [9]. Als Ursprungsort der Erreger ist im überwiegenden Anteil der Fälle der mütterliche Anogenitaltrakt zu bewerten, daher erklärt sich auch das vermehrte Vorkommen von Gruppe-B-Streptokokken und *Escherichia coli* als ursächlicher Erreger der neonatalen Sepsis [10, 11], wobei besonders *Escherichia coli* bei EOS mit einer höheren Mortalität assoziiert ist [12, 13]. Speziell im Falle einer EOS ist von einer vertikalen Übertragung von der Mutter auf das Kind auszugehen [14], im Falle einer LOS ist neben der vertikalen Übertragung auch eine horizontale Übertragung durch die Umgebung, zum Beispiel durch (zentrale) Venenzugänge oder durch das Personal möglich [2].

Es existieren bereits etablierte Präventionsmaßnahmen wie das GBS-Screening zwischen der 35. – 37. SSW zur Verhinderung neo-

nataler Infektionen, welches auch in anderen Ländern wie bspw. den USA universell empfohlen wird [11]. Die konsequente Ausführung dieses Screenings ist im Hinblick auf die Dominanz dieses Erregers im Rahmen der neonatalen Sepsis auch weiterhin zu befürworten. Während das Screening durchaus eine Reduktion der GBS-positiven neonatalen Sepsis bewirkt, so blieb die Lage hinsichtlich *Escherichia coli* als Erreger konstant, eine absolute Vermehrung von *Escherichia coli* als Erreger der neonatalen Sepsis, bedingt durch die GBS-Prävention, konnte jedoch widerlegt werden [15]. Bei Müttern mit Verdacht auf Triple I wird bereits eine empirische antibiotische Therapie empfohlen. Deren vermehrter Gebrauch vermindert zwar die GBS-positiven EOS-Fälle [16], allerdings lag bei Neugeborenen, die dieser antibiotischen Therapie ausgesetzt waren, die Rate an postpartalen Komplikationen wie zum Beispiel der nekrotisierenden Enterokolitis höher als bei den nicht behandelten Kindern [7, 17]. Auch alternative Wege werden mitunter beschrieben – hierbei sollen klinisch unauffällige sowie nahe der 37. SSW geborenen Kinder, deren Mutter an einem Triple I litt, nicht automatisch antibiotisch behandelt werden, sondern engmaschig klinisch beobachtet werden, um eine unnötige antibiotische Therapie zu vermeiden [17, 18]. Das Spektrum der Erreger der neonatalen Sepsis, sowohl für EOS als auch LOS, ist heutzutage weitgehend bekannt und kann postpartal somit auch effektiv antibiotisch behandelt werden.

Infektionen gehören zu den häufigsten Ursachen für Frühgeburtlichkeit [19] und insbesondere Frühgeborene sind durch die Unreife des Immunsystems durch neonatale Infektionen besonders gefährdet [7, 20]. Unklar ist die Wertigkeit der mikrobiologischen Diagnostik bei der Mutter bei drohender Frühgeburt. Einige Autoren empfehlen eine generelle mikrobiologische Diagnostik in Risikosituationen wie zum Beispiel dem frühen vorzeitigen Blasensprung und bei vorzeitiger Wehentätigkeit [14]. In den deutschen Leitlinien „Vaginale Geburt am Termin – S3-Leitlinie“ und „Prävention und Therapie der Frühgeburt – S2k-Leitlinie“ ist diese Diagnostik nicht grundsätzlich empfohlen [21, 22, 23, 24, 25], jedoch ist dies weitgehend klinische Praxis in Deutschland. In anderen Leitlinien wird eine mikrobiologische Diagnostik bei der Mutter nicht erwähnt bzw. spielt überhaupt keine Rolle und es wird ausschließlich die präventive maternale Antibiotikagabe empfohlen [23, 26]. Studien mit Daten zur Übereinstimmung von Abstrichergebnissen bei Müttern und deren Kindern im Falle einer Sepsis sind rar.

Das Ziel dieser Studie war daher festzustellen, wie hoch die mögliche Detektionsrate für Erreger der neonatalen Sepsis durch mikrobiologische Vaginalabstrichentnahme bei der Mutter ist im Rahmen der Routineversorgung im klinischen Alltag an einem Perinatalzentrum Level 1. Dazu wurde nach Keimübereinstimmungen bei Neonaten und deren Müttern gesucht, die im Rahmen der Routineversorgung vor der Geburt entnommen wurden.

## Material und Methoden

Im Zeitraum 2014–2019 wurden alle Neugeborenen und Frühgeborenen mit einer neonatalen Infektion identifiziert, die in der Kinderklinik des Städtischen Klinikums Karlsruhe (SKK) behandelt wurden und die in der Frauenklinik des SKK geboren wurden. Von

extern zuverlegte Neonaten wurden nicht eingeschlossen. Im Falle von Mehrlingen wurde jeder Mehrling einzeln betrachtet.

Anhand des Studiums der Krankenakten wurden die Neonaten identifiziert, welche die nachfolgende Definition einer neonatalen Sepsis erfüllten. Als Grundlage für die Definition der neonatalen Sepsis wurden die „IQTIG Ausfüllhinweise für Neonatologie“ (QS-Spezifikation 2021 Version 07) herangezogen, in denen 3 Gruppen von Sepsis unterschieden werden – 1.) klinische Sepsis (ohne Erregernachweis), 2.) mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit Erregernachweis ohne koagulasenegative Staphylokokken (KNS), 3.) mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit KNS im Erregerspektrum. Ebenso wurden die AWMF-Leitlinien für bakterielle Infektionen bei Neugeborenen (Register Nr. 024/008, Version 4.2) hierzu genutzt, deren Diagnosekriterien sich mit dem bereits Genannten kongruent zeigen [27, 28]. Die Kinder, welche die Diagnosekriterien für die neonatale Sepsis nicht erfüllten, wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Eine weitere Unterteilung erfolgte anhand des Schwangerschaftsalters ab 37 + 0 SSW in Reifgeborene und < 37 + 0 SSW in Frühgeborene. Anschließend wurde anhand der Krankenakte der zugehörigen Mutter die klinischen Parameter und mikrobiologischen Abstrichergebnisse ausgewertet.

Es wurden die Mütter identifiziert, bei denen Abstricherggebnisse vorlagen, anschließend wurden Mutter-Kind-Paare gebildet, bei denen eine Keimübereinstimmung bestand. Anhand des Zeitpunktes des Auftretens der Sepsis erfolgte die Einteilung in LOS > 72 Lebensstunden; trat die Sepsis davor auf, erfolgte die Einteilung als EOS.

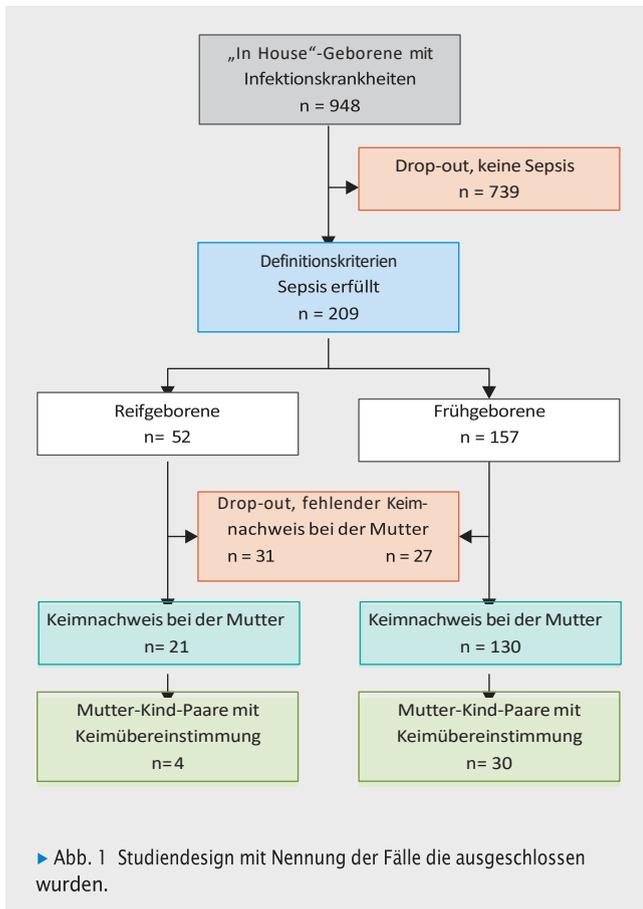
Neben den bakteriologischen Ergebnissen wurden weitere klinische und laborchemische Parameter bei den Neonaten und den Müttern erhoben. Das Studienprotokoll ist in ► Abb. 1 dargestellt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg genehmigt (Aktenzeichen F-2020-058).

## Klinisches Management

Diagnostische Routine war im Untersuchungszeitraum, dass bei allen Müttern mit frühem vorzeitigem Blasensprung oder vorzeitiger Wehentätigkeit (< 37 + 0 SSW) eine mikrobiologische Diagnostik mittels Vaginalabstrich und Zervixabstrich durchgeführt wurde. Ab der 37 + 0 SSW wurde in der Regel keine mikrobiologische Diagnostik bei den Schwangeren durchgeführt, außer es bestand der Verdacht auf eine Infektion bei der Mutter, dann erfolgte ein Abstrich, in gleicher Weise wie zuvor geschildert.

Therapeutische Routine im Untersuchungszeitraum war, bei frühem vorzeitigem Blasensprung vor der 37. SSW eine prophylaktische Antibiotikatherapie mit Piperacillin/Tazobactam i. v. für 8 Tage durchzuführen, während ab der 37. SSW die prophylaktische Therapie mit Ampicillin oder Cefuroxim i. v. erfolgte. Bei vorzeitiger Wehentätigkeit erfolgte nur eine Antibiotikatherapie bei klinischem Verdacht auf eine Infektion oder bei Erhalt eines pathologischen Abstrichergebnisses. Wenn nötig wurde nach Erhalt des Antibiotogramms die Antibiotikatherapie angepasst. Kontrollabstriche erfolgten nicht.

Entsprechend dem PROMPT Trial wurde den Müttern ab 34 + 0 SSW und frühem vorzeitigem Blasensprung entweder die



Geburtseinleitung oder ein abwartendes Vorgehen bei Fehlen von Infektionszeichen mit entsprechender Überwachung analog dem Vorgehen im PROMPT Trial angeboten [29].

### Statistik

Zum Zwecke der statistischen Auswertung der vorliegenden Daten wurde das Statistikprogramm „R“ verwendet. Als Konfidenzintervalle wurde in sämtlichen Berechnungen 95% gewählt. Da

►Tab. 1 Detektionsrate neonataler Sepsiserreger in mütterlichen vaginalen Abstrichen.

gesamtes Kollektiv	Detektionsrate
Reifgeborene	4 von 52 (7,7%)
Frühgeborene	30 von 157 (19,1%)
nur Fälle mit Erregernachweis bei der Mutter	
Reifgeborene	4 von 21 (19,0%)
Frühgeborene	30 von 130 (23,1%)
Frühgeborene und Ausschluss LOS-Fälle	
gesamtes Kollektiv	11 von 157 (7,0%)
Erregernachweis bei der Mutter	11 von 130 (8,5%)

kein statistischer Test durchgeführt wurde, ist ein Signifikanzniveau formal nicht vorhanden – das Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  steckt jedoch indirekt im genutzten 95 %-Konfidenzintervall  $[(100 - \alpha)\% = 95\%]$ .

### Ergebnisse

948 Infektionen bei Neu- und Frühgeborenen wurden im Untersuchungszeitraum identifiziert. In 209 Fällen waren die Diagnosekriterien einer neonatalen Sepsis erfüllt. Davon ließen sich 52 Fälle (24,9%) der Gruppe der Reifgeborenen zuteilen und 157 Fälle (75,1%) entfielen auf die Gruppe der Frühgeborenen. In der Gruppe der Reifgeborenen konnte bei 31 Müttern (59,6%) kein Keim nachgewiesen werden, bei den Frühgeborenen konnte bei 27 Müttern (17,2%) kein Keim nachgewiesen werden. Diese Mutter-Kind-Paare wurden wegen Fehlen der mütterlichen Daten von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Bei den Reifgeborenen gab es 21 Schwangere, bei denen mikrobiologische Ergebnisse vorlagen, davon gab es bei 4 Mutter-Kind-Paaren eine Keimübereinstimmung. Alle 4 Fälle waren EOS-Fälle (95 %-KI = 39,8-100%). Bei den

►Tab. 2 „Number Needed to Test“ (NNT) aufgrund der Ergebnisse in ►Tab. 1.

	Detektionsrate in der Studie	notwendige Anzahl an Patientinnen für (mind.) einen Treffer		
		50% Erfolg	80% Erfolg	90% Erfolg
gesamtes Kollektiv				
Reifgeborene	7,7% (4 von 52)	9	21	29
Frühgeborene	19,1% (30 von 157)	4	8	11
Mütter mit Erregernachweis				
Reifgeborene	19,0% (4 von 21)	4	8	11
Frühgeborene	23,1% (30 von 130)	3	7	9
Frühgeborene und Ausschluss LOS-Fälle				
gesamtes Kollektiv	7,0% (11 von 157)	10	23	32
Erregernachweis bei der Mutter	8,5% (11 von 130)	8	19	26

Frühgeborenen gab es 130 Schwangere, bei denen mikrobiologische Ergebnisse vorlagen, davon gab es bei 30 Mutter-Kind-Paaren eine Keimübereinstimmung, wobei 11 EOS-Fälle vorlagen (36,7 %) (95 %-KI = 19,9–56,1 %) und 19 LOS-Fälle (63,3 %) (siehe Flussdiagramm ▶ Abb. 1).

### Detektionsraten der neonatalen Sepsiserreger durch mütterliches Abstrichergebnis

Die Detektionsrate für Sepsiserreger bei Reifgeborenen lag bei 4 von insgesamt 52 Fällen (7,7 %) und bei Frühgeborenen bei 30 von insgesamt 157 Fällen (19,1 %) (▶ Tab. 1).

Die Detektionsraten werden besser, wenn man in die Berechnung der Detektionsrate nur die Fälle aufnimmt, bei denen ein Erreger bei der Mutter nachgewiesen wurde. Dann ergibt sich eine Detektionsrate bei den Reifgeborenen von 4 bei 21 Fällen (19,0 %) und eine Detektionsrate bei den Frühgeborenen von 30 bei 130 Fällen (23,1 %) (▶ Tab. 1).

Dagegen wird die Detektionsrate bei den Frühgeborenen schlechter, wenn die Fälle mit LOS ausgeschlossen werden unter der Annahme, die Infektion kann auch auf horizontalem Weg entstanden sein; 11 von 157 Fällen (7 %) bezogen auf alle untersuchten Neonaten und 11 von 130 Fällen (8,5 %), wenn nur diejenigen Neonaten eingeschlossen werden, bei deren Mütter ein Erreger nachgewiesen wurde (▶ Tab. 1).

Anhand der Ergebnisse von ▶ Tab. 1 wurde analog zur „Number Needed to Treat“ eine „Number Needed to Test“ (NNT) errechnet. Hierdurch soll die Anzahl an Frauen ermittelt werden, die untersucht werden müssten, um im Anschluss den wahrscheinlichen Erreger der neonatalen Sepsis zu finden. Die NNT wird in ▶ Tab. 2 anhand von wahrscheinlichen Erfolgsraten von 50%, 80% und 90% dargestellt (▶ Tab. 2).

### Allgemeine Häufigkeit der Sepsiserreger bei Neonaten

Bei den Reifgeborenen wurde bei 22 Neonaten (42,3 %) eine Sepsis *ohne* Keimnachweis (Gruppe 1 in Material und Methoden) und bei 30 Neonaten (57,7 %) eine Sepsis *mit* Keimnachweis (Gruppe 2 + 3 in Material und Methoden) diagnostiziert. Bei den Frühgeborenen wurde bei 72 Neonaten (45,9 %) eine Sepsis *ohne* Keimnachweis (Gruppe 1 in Material und Methoden) und bei 85 Neonaten (54,1 %) eine Sepsis *mit* Keimnachweis (Gruppe 2 + 3 in Material und Methoden) diagnostiziert. Daneben sind in ▶ Tab. 3 die Häufigkeiten der identifizierbaren Sepsiserreger unabhängig von den mütterlichen Ergebnissen dargestellt, aufgeteilt nach Früh- und Reifgeburten. Die Keime wurden entweder in Blutkulturen nachgewiesen, oder, wenn die Blutkulturen ohne Keimnachweis waren, dann handelt es sich um Abstrichergebnisse von Körperoberflächen. Der Übersichtlichkeit halber wurden hier maximal die 10 häufigsten Erreger pro Gruppe aufgelistet (▶ Tab. 3).

### Häufigkeit der Erreger bei Keimübereinstimmung zwischen Mütter und Neonaten

Bei den Reifgeborenen kam es zu 4 EOS-Fällen. In 3 von 4 Fällen zeigten sich übereinstimmende Ergebnisse mit Gruppe-B-Streptokokken und in 1 von 4 Fällen mit *Escherichia coli*, die sowohl bei der Mutter als auch beim Neonaten nachgewiesen wurden. LOS-Fälle traten bei Reifgeborenen nicht auf (▶ Tab. 4).

▶ Tab. 3 Häufigkeit der Erregernachweise (10 häufigste Erreger [Blutkultur, bei negativer Blutkultur Ergebnis von Abstrichen auf Körperoberflächen]).

	Frühgeborene Häufigkeit (n)
klinische Sepsis (ohne Erregernachweis)	72
Sepsis mit Erregernachweis	85
	Reifgeborene
klinische Sepsis (ohne Erregernachweis)	22
Sepsis mit Erregernachweis	30
	Frühgeborene Häufigkeit (n)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	31
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	28
<i>Escherichia coli</i>	27
<i>Klebsiella oxytoca</i>	22
<i>Enterococcus faecalis</i>	21
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20
<i>Enterobacter cloacae</i>	19
KNS	19
<i>Bacillus cereus</i>	15
<i>Staphylococcus capitis</i>	13
	Reifgeborene Häufigkeit (n)
<i>Escherichia coli</i>	11
KNS	4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4
GBS	3
<i>Bacillus cereus</i>	2
Enterokokken	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	2
2 MRGN <i>Escherichia coli</i>	2
diverse Erreger	jeweils 1

▶ Tab. 4 Häufigkeit der Keimübereinstimmung bei Mutter und Kind (Reifgeborene).

	EOS Häufigkeit (n)
GBS	3
<i>Escherichia coli</i>	1
	LOS Häufigkeit (n)
nicht vorhanden	nicht vorhanden

▶Tab. 5 Häufigkeit der Keimübereinstimmung bei Mutter und Kind (Frühgeborene).

	EOS Häufigkeit (n)
GBS	3
Escherichia coli	3
2 MRGN Escherichia coli	2
Enterococcus faecalis	1
Enterobacter aerogenes	1
Streptococcus mitis	1
Gruppe-A-Streptokokken	1
Morganella morganii	1
Ureaplasma urealyticum	1
Staphylococcus haemolyticus	1
KNS	1
	LOS Häufigkeit (n)
Staphylococcus haemolyticus	6
Enterococcus faecalis	6
KNS	4
Escherichia coli	4
Staphylococcus epidermidis	3
GBS	3
Klebsiella pneumoniae	2
Staphylococcus capitis	2
Ureaplasma urealyticum	1

Bei den Frühgeborenen kam es zu 11 EOS-Fällen mit insgesamt 16 übereinstimmenden Ergebnissen (Mehrfachnennungen möglich). Es zeigten sich folgenden Häufigkeiten: 3 × Gruppe-B-Streptokokken, 3 × Escherichia coli, 2 × 3 MRGN Escherichia coli, 1 × Enterococcus faecalis, 1 × Enterobacter aerogenes, 1 × Streptococcus mitis, 1 × Gruppe-A-Streptokokken, 1 × Morganella morganii, 1 × Ureaplasma urealyticum, 1 × Staphylococcus haemolyticus, 1 × koagulasenegative Staphylokokken (▶ Tab. 5).

Bei den Frühgeborenen kam es zu 19 LOS-Fällen mit insgesamt 31 übereinstimmenden Ergebnissen (Mehrfachnennungen möglich). Es zeigten sich folgende Häufigkeiten: 6 × Staphylococcus haemolyticus, 6 × Enterococcus faecalis, 4 × koagulasenegative Staphylokokken, 4 × Escherichia coli, 3 × Staphylococcus epidermidis, 3 × Gruppe-B-Streptokokken, 2 × Klebsiella pneumoniae, 2 × Staphylococcus capitis, 1 × Ureaplasma urealyticum (▶ Tab. 5).

### Klinische Parameter der Mütter und Früh- bzw. Neugeborenen mit Keimübereinstimmung

In ▶ Tab. 6 und ▶ Tab. 7 sind die klinischen Parameter der Mütter und der Früh- bzw. Neugeborenen dargestellt. Bei den Müttern der Frühgeborenen mit Sepsis (n = 157) traten insgesamt 26 Fälle mit AIS (16,6%) auf, während bei den Müttern der Reifgeborenen

▶Tab. 6 Klinische Parameter der Mütter bei Keimübereinstimmung der Mutter-Kind-Paare.

	vorzeitiger Blasensprung Häufigkeit (n)
Reifgeborene	2/4
Frühgeborene (EOS)	7/11
Frühgeborene (LOS)	8/19
	Entbindungsmodus Häufigkeit (n)
Reifgeborene	2/4 per Vakuumextraktion 2/4 per Spontanpartus
Frühgeborene (EOS)	6/11 per Sectio 4/11 per Notsectio 1/11 per Forceps
Frühgeborene (LOS)	15/19 per Sectio 2/19 per Notsectio 2/19 per Spontanpartus
	durchschnittlicher Entbindungszeitpunkt
Frühgeborene (EOS)	31 + 0 SSW
Frühgeborene (LOS)	30 + 2 SSW
	CRP peripartales Maximum (mg/dl)
Reifgeborene	2/4 < 10 1/4 10–20 1/4 > 20
Frühgeborene (EOS)	7/11 < 10 1/11 10–20 3/11 > 20
Frühgeborene (LOS)	17/19 < 10 2/19 10–20 0/19 > 20
	Leukozyten peripartales Maximum (pro nl)
Reifgeborene	0/4 < 20 3/4 20–30 1/4 > 30
Frühgeborene (EOS)	4/11 < 20 5/11 20–30 2/11 > 30
Frühgeborene (LOS)	12/19 < 20 7/19 20–30 0/19 > 30
	mütterliche Infektionen
Mütter von Frühgeborenen	26 AIS (16,6%)
Mütter von Reifgeborenen	1-mal postpartal Fieber (1,9%)

mit Sepsis (n = 52) nur 1 Fall mit postpartalem Fieber (1,9%) auftrat. Die Frühgeborenen mit EOS wurden durchschnittlich in 31 + 0 SSW geboren, die Frühgeborenen mit LOS wurden durchschnittlich in 30 + 2 SSW geboren. Beim Entbindungsmodus zeigte sich bei den Reifgeborenen kein Unterschied, bei den Frühgebore-

► Tab. 7 Klinische Parameter der Neugeborenen bei Keimübereinstimmung der Mutter-Kind-Paare.

	Entlassungszustand Häufigkeit (n)
Reifgeborene	4/4 klinisch unauffällig
Frühgeborene (EOS)	4/11 Exitus letalis 6/11 klinisch unauffällig 1/11 Verlegung externe Klinik, stabil, heimatnah*
Frühgeborene (LOS)	1/19 Exitus letalis 14/19 klinisch unauffällig 1/19 Verlegung externe Klinik, stabil, heimatnah*
	CRP Maximum (mg/dl)
Reifgeborene	3/4 < 10 1/4 10–20
Frühgeborene (EOS)	11/11 < 10
Frühgeborene (LOS)	16/19 < 10 3/19 10–20
	Leukozyten Maximum (pro nl)
Reifgeborene	2/4 < 20 1/4 20–30 1/4 > 30
Frühgeborene (EOS)	5/11 < 20 2/11 20–30 3/11 > 30
Frühgeborene (LOS)	8/19 < 20 7/19 20–30 4/19 > 30
	Interleukin-6 Maximum (pg/ml)
Reifgeborene	1/4 < 1000 1/4 1000–2000 2/4 > 2000
Frühgeborene (EOS)	6/11 < 1000 4/11 1000–2000 1/11 > 2000
Frühgeborene (LOS)	14/19 < 1000 4/19 1000–2000 1/19 > 2000

\* Aufgrund der Nähe zum Wohnort der Eltern wurden die Neonaten in stabilem Zustand in eine andere Kinderklinik zur weiteren Therapie verlegt.

nen kann keine Aussage getätigt werden, da nur 2 Kinder aus der Gruppe der Frühgeborenen mit LOS spontan zur Welt kamen, alle anderen Frühgeborenen wurden per Sectio geboren. Auch bei den mütterlichen CRP und Leukozytenwerten zeigte sich keine Häufung besonders hoher Werte, die Werte erscheinen eher gleichmäßig verteilt (► Tab. 6).

Bei den Reifgeborenen zeigte sich überwiegend ein guter klinischer Verlauf. Bei den Frühgeborenen mit EOS kam es zu 4 To-

desfällen, bei den Frühgeborenen mit LOS kam es zu 1 Todesfall. Bei den Reifgeborenen und bei den Frühgeborenen mit EOS und LOS zeigte sich keine Häufung besonders hoher CRP-, Leukozyten- oder Interleukin-6-Werte (► Tab. 7).

## Diskussion

Die neonatale Sepsis ist ein sehr ernstes und schwer verlaufendes Krankheitsbild, das zu bleibenden Einschränkungen führen kann [1, 4, 22, 23]. Daher werden eine möglichst frühzeitige Diagnostik und Therapie angestrebt [27]. Aus diesem Grund ist auch die Suche nach einer möglichst frühzeitigen Identifikation möglicher Erreger nachvollziehbar, um letztendlich eine gezielte Therapie zu ermöglichen [14].

Zur Frage, inwieweit das Erregerspektrum im Falle einer neonatalen Sepsis mit dem Spektrum der Mutter übereinstimmt, gibt es kaum Daten. Es existiert zwar eine breite und gute Datenlage zum allgemeinen Erregerspektrum der neonatalen Sepsis, was auch mit unseren Ergebnissen übereinstimmt, sowie auch zu den theoretischen Transmissionswegen [11, 30, 31, 32]. Aber Daten, wie häufig eine Übereinstimmung zwischen dem Erregerspektrum von Mutter und Kind vorliegt, fehlen bisher und wurden hier erstmalig dargestellt.

Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, in der Übereinstimmungsraten im Keimspektrum bei neonataler Sepsis und in mütterlichen Abstrichergebnissen gezeigt werden konnten. Insgesamt sind die Übereinstimmungsraten niedrig, sodass die Wahrscheinlichkeit, den neonatalen Sepsiserreger schon im mütterlichen Abstrich nachzuweisen, sehr gering ist, entsprechend hoch ist die NNT. Bei den Reifgeborenen lag bei 59 % der Mütter kein Abstrichergebnis vor, bei den Frühgeborenen lag bei 17 % der Mütter kein Abstrichergebnis vor. Einschränkend kommt noch hinzu, dass das Abstrichergebnis nicht immer zeitgerecht vorliegt, wenn mit der Behandlung des Neonaten begonnen werden muss, mit anderen Worten das Ergebnis kommt zu spät. Dieser Aspekt wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt, würde aber noch einmal die klinische Wertigkeit des mütterlichen Abstriches vermindern.

Insbesondere bei einer EOS wird eine Keimübertragung von der Mutter auf das Kind angenommen, unklar ist dabei, wie der Infektionsweg verläuft. Während beim vorzeitigen Blasensprung eine aufsteigende Infektion wahrscheinlich erscheint, gibt es aber immer wieder auch Infektionen des Kindes bei intakten Membranen oder fehlenden anderen Risikofaktoren aufseiten der Mutter. Dagegen muss bei LOS auch an Interventionen wie Beatmung und zentrale Venenzugänge als mögliche Infektionswege gedacht werden.

Das gefundene Keimspektrum in den Fällen mit neonataler Sepsis ohne Übereinstimmung mit den bei der Mutter gefundenen Erregern setzte sich weitgehend aus Hautkeimen wie *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus haemolyticus* zusammen. Hier sind aber die LOS-Fälle enthalten, somit ist auch eine horizontale Besiedlung nicht auszuschließen. Eine Verschiebung des Keimspektrums hin zu Gruppe-B-Streptokokken und *Escherichia coli* und anderen Keimen des anogenitalen Bereiches zeigt sich, wenn nur die EOS-Fälle betrachtet werden und wenn auch zwischen Mutter und Kind übereinstimmende Erregernachweise vorlagen,

so dass bei diesen Fällen eine vertikale Übertragung von der Mutter auf den Neonaten am wahrscheinlichsten erscheint.

Insgesamt lässt sich unter Routinebedingungen im Rahmen der normalen Versorgungsstrukturen eine Detektionsrate der neonatalen Sepsiserreger durch Abstrichentnahme bei der Mutter von ca. 7 % bei Reifgeborenen und 19 % bei Frühgeborenen erreichen; wenn bei der Mutter ein Erreger nachgewiesen werden kann, dann sind die Raten etwas höher. Da aber nicht immer ein Erreger bei der Mutter identifizierbar ist, sinkt die Detektionsrate im Gesamtkollektiv auf 7,7 % und 19,1 % für Reif- und für Frühgeborene, und schließt man die Fälle mit LOS aus, so sinkt die Detektionsrate auf 8,5 % bzw. 7 %. Auch dies scheint eher gegen die klinische Bedeutung eines mütterlichen Abstrichergebnisses zu sprechen.

Die Ergebnisse sind nicht unter Studienbedingungen gewonnen worden, sondern spiegeln die Versorgungssituation in der Geburtshilfe in einem Perinatalzentrum Level 1 wider. Die Detektionsraten hinsichtlich neonataler Sepsiserreger in mütterlichen Abstrichen sind insgesamt niedrig, insbesondere dann, wenn man die LOS-Fälle ausschließt, in denen eine horizontale Erregerübertragung ebenfalls vorliegen kann. Daher erscheint die Bedeutung der mütterlichen Abstrichdiagnostik in der Schwangerschaft hinsichtlich frühzeitiger Identifikation neonataler Sepsiserreger fraglich, zumal auf der anderen Seite durch unnötige Antibiotikatherapien in der Schwangerschaft die Förderung von Resistenzen zu beachten ist [33] und auch eine Beeinflussung des Fetus durch transplazentare Antibiotikatherapie nicht ausgeschlossen werden kann [7]. Des Weiteren wird in aktuellen Studien der Erregernachweis nicht als zwingendes Diagnosekriterium für die neonatale Sepsis betrachtet und zwischen „klinischer Sepsis“ und zwischen bakteriologisch „bestätigter Sepsis“ unterschieden; somit ist die Suche nach dem auslösenden Erreger schon im Rahmen der Schwangerschaft fraglich [5, 26]. Auch ist fraglich, ob aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes die breite und empirische Antibiotikatherapie des Neonaten aufgrund eines fraglichen Befundes der Mutter in der Schwangerschaft verlassen werden sollte. Hier spielt auch die Vor-Therapie der Mutter mit den gewählten Antibiotikaregimen eine nicht zu unterschätzende Rolle, da dadurch auch eine Keimselektion im Fall einer Infektion des Neonaten nicht ausgeschlossen werden kann; so zeigten Schilling et al., dass immerhin 65% aller Schwangeren während der Schwangerschaft oder Geburt eine Antibiotikatherapie erhielten [17].

Der Vorteil dieser Studie ist nach unserem Wissen, dass erstmalig Übereinstimmungen zwischen neonatalen Erregernachweisen bei neonataler Sepsis und vaginalen Abstrichbefunden der Mütter aufgezeigt werden konnten und daraus mögliche Detektionsraten hinsichtlich der Identifikation neonataler Sepsiserreger durch mütterliche Abstrichentnahme errechnet werden konnten. Derartige Ergebnisse fehlen bisher in der Literatur. Auch die Fallzahl von 200 eingeschlossenen Neugeborenen ist groß und die Unterscheidung nach EOS und LOS bei der Datenanalyse ist sonst nicht immer üblich.

Der Nachteil dieser Studie ist das retrospektive Studiendesign und damit fehlende Daten in einigen Fällen, es lagen nicht von allen Müttern ein Keimnachweis vor, auch wurde die Abstrichentnahme nicht zu genau definierten Zeitpunkten durchgeführt und die Keimbestimmung erfolgte nach allgemein-bakteriologischen Diagnosekriterien und nicht durch genetische Untersuchungen;

somit ist selbst bei Keimübereinstimmung nicht immer bewiesen, dass der mütterliche Keim auch der Sepsiserreger beim Neonaten ist.

Ein Instrument der Sepsisprophylaxe beim Neugeborenen ist das GBS-Screening in der 35.–37. Schwangerschaftswoche, in dem per vaginalem und rektalem Abstrich eine Besiedlung mit Gruppe-B-Streptokokken festgestellt werden kann. Das Risiko einer Sepsis bei mütterlicher Besiedlung wird mit ca. 1–2/100 Geburten angegeben, wobei ein erhöhtes Risiko vorliegt, falls frühzeitige Wehen (< 37. SSW) eintreten, ein vorzeitiger Blasensprung vorliegt oder die Mutter unter Geburt erhöhte Temperatur bzw. Fieber entwickelt [11, 33]; die Infektionsrate GBS-positiver Fälle unabhängig von der mütterlichen Besiedlung wird jedoch auf 2–5/1000 Geburten geschätzt [34]. Bei positivem Befund wird eine antibiotische Prophylaxe durchgeführt, dadurch konnte die Inzidenz der EOS reduziert werden, so zumindest in Studien [35]. Hierbei gilt es jedoch auch zu bedenken, dass die antibiotische Prophylaxe als Auslöser einer Störung des enteralen Mikrobioms infrage kommt und so zum Verursacher von schwerwiegenden neonatalen Erkrankungen wie der nekrotisierenden Enterokolitis werden kann [7, 17, 36]. Inwieweit dieses Screening, das nicht Teil der durch die Mutterschutzrichtlinie vorgeschriebenen Betreuung ist, und die Therapie bei positivem Befund in der realen Versorgungssituation wirklich zu einer Reduktion von Sepsisfällen führen, ist unklar; auch in der durch uns untersuchten Kohorte stellten Gruppe-B-Streptokokken die häufigsten Erreger der EOS sowohl bei Frühgeborenen als auch bei Reifgeborenen dar [37, 38].

Andere Risiko-Assessment-Instrumente, wie der in den USA verwendete „EOS Calculator“, der nicht nur das Risiko für Infektionen durch Gruppe-B-Streptokokken einbezieht, sondern auch durch andere Erreger, sollen eine generelle Risikoberechnung für EOS ab 34 + 0 SSW und somit eine Reduktion von unnötigen Antibiotikatherapien ermöglichen [39, 40, 41, 42].

Trotz aller Limitationen durch das retrospektive Studiendesign und die ausschließliche Einbeziehung von Ergebnissen, die im Rahmen der Routinebehandlung erhoben worden sind bzw. vorlagen, konnten wir zum ersten Mal Übereinstimmungen von Erregernachweisen bei Kindern mit neonataler Sepsis und deren Müttern in der Schwangerschaft aufzeigen und daraus mögliche Detektionsraten der Sepsiserreger durch mütterliche Abstriche errechnen.

In Anbetracht der Schwere des Krankheitsbildes „neonatale Sepsis“ mag eine Detektionsrate von ca. 20 % bei Frühgeborenen die weitere Durchführung von Routineabstrichen befürworten. Wenn aber LOS-Fälle ausgeschlossen werden, sinkt die Detektionsrate unter 10 %, und das Nutzen-Risiko-Verhältnis und die Gefahr durch unnötige Antibiotikatherapien müssen kritisch diskutiert werden.

## Schlussfolgerung

Die Ursachen der neonatalen Sepsis scheinen nicht immer eindeutig fassbar zu sein. Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes werden eine frühzeitige Diagnostik und Therapie angestrebt. Der Beginn der Diagnostik schon bei der Mutter durch vaginale Abstrichentnahme erscheint aber sehr fraglich, da die Detektionsrate neonataler Sepsiserreger durch vorherige Abstrichuntersuchung

der Mutter sehr gering ist. Die Wertigkeit des mütterlichen Abstriches zur Identifikation neonataler Sepsiserreger muss kritisch hinterfragt werden. Wahrscheinlich ist es sinnvoller, die Diagnostik beim Neonaten zu beginnen und sich auf diese Untersuchungsergebnisse zu konzentrieren.

## Anerkennungen

Diese Arbeit wurde durchgeführt zur Erfüllung der Anforderungen zum Erhalt des Titels „Dr. med.“ durch Herrn Rafael Kuld an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## References/Literatur

- [1] Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28: 135–140. doi:10.1097/MOP.0000000000000315
- [2] Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S et al. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 1646–1659. doi:10.1080/14767058.2017.1322060
- [3] Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ et al. Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics* 2019; 144: e20191881. doi:10.1542/peds.2019-1881
- [4] Buhimschi IA, Nayeri UA, Laky CA et al. Advances in medical diagnosis of intra-amniotic infection. *Expert Opin Med Diagn* 2013; 7: 5–16. doi:10.1517/17530059.2012.709232
- [5] Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2020; 54: 142–158. doi:10.14744/SEMB.2020.00236
- [6] Rathore H, Rahman AJ, Salman M et al. Frequency of early-onset neonatal sepsis following prolonged rupture of membranes. *Cureus* 2020; 12: e6864. doi:10.7759/cureus.6864
- [7] Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017; 390: 1770–1780. doi:10.1016/S0140-6736(17)31002-4
- [8] Randis TM, Rice MM, Myatt L et al. Incidence of early-onset sepsis in infants born to women with clinical chorioamnionitis. *J Perinat Med* 2018; 46: 926–933. doi:10.1515/jprm-2017-0192
- [9] Wortham JM, Hansen NI, Schrag SJ et al. Chorioamnionitis and culture-confirmed, early-onset neonatal infections. *Pediatrics* 2016; 137: e20152323. doi:10.1542/peds.2015-2323
- [10] Hanna M, Noor A. Streptococcus group B. *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2022.
- [11] Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. 2010. Zugriff am 12. Juni 2022 unter: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5910a1.htm>
- [12] Glaser MA, Hughes LM, Jnah A et al. Neonatal sepsis: A review of pathophysiology and current management strategies. *Adv Neonatal Care* 2021; 21: 49–60. doi:10.1097/ANC.0000000000000769
- [13] Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF et al. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 21–47. doi:10.1128/CMR.00031-13
- [14] Anonymous. Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol* 2020; 135: e51. doi:10.1097/AOG.0000000000003668
- [15] Schrag SJ, Farley MM, Petit S et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics* 2016; 138: e20162013. doi:10.1542/peds.2016-2013
- [16] Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1665–1669. doi:10.1056/NEJM198606263142603
- [17] Schilling AL, Rody A, Bossung V. Antibiotic use during pregnancy and childbirth: prospective observational study on prevalence, indications, and prescribing patterns in a German tertiary center. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 83: 192–200. doi:10.1055/a-1934-1761
- [18] Randis TM, Polin RA, Saade G. Chorioamnionitis: time for a new approach. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29: 159–164. doi:10.1097/MOP.0000000000000466
- [19] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84. doi:10.1016/S0140-6736(08)0074-4
- [20] Klein LL, Gibbs RS. Infection and Preterm Birth. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32: 397–410. doi:10.1016/j.ogc.2005.03.001
- [21] Abou-Dakn M, Schäfers R, Peterwerth N et al. Vaginal birth at term – Part 1. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S3-Level, AWMF Registry No. 015/083, December 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82: 1143–1193. doi:10.1055/a-1904-6546
- [22] Abou-Dakn M, Schäfers R, Peterwerth N et al. Vaginal birth at term – Part 2. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S3-Level, AWMF Registry No. 015/083, December 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82: 1194–1248. doi:10.1055/a-1904-6769
- [23] Berger R, Abele H, Bahlmann F et al. Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/025, September 2022) – Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Etiology, Prediction, Primary and Secondary Prevention of Preterm Birth. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2023; 83: 547–568. doi:10.1055/a-2044-0203
- [24] Berger R, Abele H, Bahlmann F et al. Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, September 2022) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and on the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2023; 83: 569–601. doi:10.1055/a-2044-0345
- [25] Thomson A, The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24+0 weeks of gestation. *BJOG* 2019; 126: e152–e166. doi:10.1111/1471-0528.15803
- [26] Di Renzo GC, Melin P, Berardi A et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 766–782. doi:10.3109/14767058.2014.934804
- [27] Eschborn S, Weitkamp J-H. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol* 2019; 39: 893–903. doi:10.1038/s41372-019-0363-4
- [28] Keij FM, Kornelisse RF, Tramper-Stranders GA et al. Improved pathogen detection in neonatal sepsis to boost antibiotic stewardship. *Future Microbiol* 2020; 15: 461–464. doi:10.2217/fmb-2019-0334
- [29] Morris JM, Roberts CL, Bowen JR et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 444–452. doi:10.1016/S0140-6736(15)00724-2
- [30] Özenci V, Schubert U. Earlier and more targeted treatment of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2019; 108: 169–170. doi:10.1111/apa.14597
- [31] Giannon E, Agyeman PKA, Stocker M et al. Neonatal sepsis of early onset, and hospital-acquired and community-acquired late onset: a prospective population-based cohort study. *J Pediatr* 2018; 201: 106–114.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2018.05.048

- [32] Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI et al. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of escherichia coli, and the need for novel prevention strategies. *JAMA Pediatr* 2020; 174: e200593. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0593
- [33] Iroh Tam P-Y, Bendel CM. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatr Res* 2017; 82: 574–583. doi:10.1038/pr.2017.134
- [34] Franz A, Härtel C, Herting E et al. Prophylaxe der Neugeborenen-sepsis – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B. Leitlinie des BVF, BVDfK, der DGGG, DGHM, DGPI, DGPM und GNPI. (S2k-Level, AWMF-Registernummer 024/020, März 2016). *Z Geburtshilfe Neonatol* 2017; 221: 122–129. doi:10.1055/s-0043-105207
- [35] Polin RA, Papile L-A et al. the Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012; 129: 1006–1015. doi:10.1542/peds.2012-0541
- [36] Bennett PR, Brown RG, MacIntyre DA. Vaginal microbiome in preterm rupture of membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2020; 47: 503–521. doi:10.1016/j.ogc.2020.08.001
- [37] Brown AP, Denison FC. Selective or universal screening for GBS in pregnancy (review). *Early Hum Dev* 2018; 126: 18–22. doi:10.1016/j.earlhumdev.2018.09.002
- [38] Ramesh Babu S, McDermott R, Farooq I et al. Screening for group B Streptococcus (GBS) at labour onset using PCR: accuracy and potential impact – a pilot study. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38: 49–54. doi:10.1080/01443615.2017.1328490
- [39] Benitz WE, Achten NB. Technical assessment of the neonatal early-onset sepsis risk calculator. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: e134–e140. doi:10.1016/S1473-3099(20)30490-4
- [40] Achten NB, Klingenberg C, Benitz WE et al. Association of Use of the Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator With Reduction in Antibiotic Therapy and Safety. *JAMA Pediatr* 2019; 173: 1032–1040. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.2825
- [41] Kuzniewicz MW, Walsh EM, Li S et al. Development and implementation of an early-onset sepsis calculator to guide antibiotic management in late preterm and term neonates. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2016; 42: 232–239. doi:10.1016/S1553-7250(16)42030-1
- [42] Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns  $\geq$  34 weeks' gestation. *Pediatrics* 2014; 133: 30–36. doi:10.1542/peds.2013-1689

## **4. Bisherige Veröffentlichungen**

- 1.) Möglichkeiten der Detektionsrate neonataler Sepsiserreger im Rahmen mikrobiologischer Diagnostik bei den Müttern – Real World Data, Onlineveröffentlichung am 21.06.2023 in dem Journal „Geburtshilfe und Frauenheilkunde“ des Georg Thieme Verlags.