

Infektionen durch Gruppe-B-Streptokokken in der Neonatalperiode

Zusammenfassung

Streptococcus agalactiae (Gruppe-B-Streptokokken, GBS) ist der häufigste Erreger der neonatalen Sepsis. Zurzeit liegt die Inzidenz blut- bzw. liquorkulturpositiver GBS-Erkrankungen in Deutschland bei etwa 0,5/1000 Geburten. Bedrohlich ist die Fulminanz der sich in den ersten 24 Lebensstunden manifestierenden „Frühsepsis“. Die „Spätsepsis“ präsentiert sich oft als Meningitis mit subakutem Beginn. In 3/4 der Fälle ist mit Ausheilung, in etwa 6% mit einem tödlichen Verlauf zu rechnen. Die pathophysiologischen Grundlagen der schweren GBS-Sepsis werden heute besser verstanden. Rezeptoren des angeborenen Immunsystems erkennen Zellwandbestandteile und lösliche Faktoren des Erregers und lösen eine ausgeprägte inflammatorische Reaktion aus, die im Krankheitsbild der neonatalen Sepsis mündet. Antibiotikaprophylaxestrategien auf der Basis von rektovaginalem Screening in der Schwangerschaft oder mütterlichen Risikofaktoren führten in den USA zum Rückgang der „Frühsepsis“ um etwa 2/3. Diese Strategie verhindert allerdings weder die GBS-assoziierte Frühgeburtlichkeit noch die „Spätsepsis“. Da eine GBS-Sepsis von der Höhe serotypspezifischer mütterlicher Antikörper abhängt, könnte die Induktion mütterlicher Antikörper durch Impfung schützen. Wichtige Erfolge in der GBS-Konjugatvakzin-Entwicklung wurden in den letzten Jahren erzielt.

Schlüsselwörter

Neonatale Sepsis · Meningitis · Gruppe-B-Streptokokken · Angeborene Immunität · Toll-like-Rezeptoren

Streptococcus agalactiae (Gruppe-B-Streptokokken, GBS) ist in den industrialisierten Ländern heute nach wie vor der häufigste Erreger der neonatalen Sepsis. Die Inzidenz von perinatalen GBS-Infektionen stieg allerdings erst zu Beginn der 70er-Jahre dramatisch an. Aus 3 unabhängigen Berichten in der April-Ausgabe des *Journal of Pediatrics* 1973 wurde unmittelbar klar, dass sich GBS zum häufigsten Erreger der neonatalen Sepsis in den USA entwickelt hatte [2, 5, 12]. Zu dieser Zeit starben etwa die Hälfte der an GBS-Infektionen erkrankten Neugeborenen. Auch heute noch ist die neonatale Sepsis – trotz aller Fortschritte in der Perinatalmedizin – mit einer erheblichen Morbidität, gelegentlich sogar letalen Verläufen assoziiert.

Nicht nur das plötzliche „Auftauchen“ des Erregers in den 70er-Jahren, auch etliche andere Phänomene, die die neonatale GBS-Sepsis begleiten, sind entweder noch ungeklärt oder werden erst in den letzten Jahren etwas besser verstanden:

GBS machen knapp die Hälfte aller Blutkulturisolate aus, die innerhalb der ersten Lebensstage bei Neugeborenen mit Sepsis isoliert werden (Abb. 1).

Der Erreger stammt dabei ganz offensichtlich aus den mütterlichen Geburtswegen. Warum aber gerade GBS in dieser Häufigkeit auf das Neugeborene übertragen werden, ist bis heute unklar. Der mütterliche Genitaltrakt ist mit einer Vielzahl anderer, ähnlich oder höher pathogener Bakterien besiedelt, ohne dass diese epi-

demologisch eine vergleichbare Rolle spielen würden. Interessant ist weiterhin die Beobachtung, dass eine invasive Infektion nur bei einem Bruchteil derjenigen Neugeborenen eintritt, die postnatal mit GBS kolonisiert werden.

Mindestens 10% aller Schwangeren in Deutschland sind mit GBS besiedelt. Etwa die Hälfte der Kinder dieser Mütter werden nach der Geburt kolonisiert, von denen wiederum aber nur ein kleiner Teil tatsächlich erkrankt. Bei einer mütterlichen GBS-Kolonisationsrate von etwa 10% und einer Übertragungsrate von etwa 50% beträgt das Erkrankungsrisiko des Neugeborenen etwa 0,2%. Hier spielen Risikofaktoren wie Frühgeburtlichkeit, vorzeitiger Blasensprung, Dichte der Besiedlung usw. eine Rolle; von besonderer Relevanz scheint zusätzlich die Höhe spezifischer mütterlicher Antikörpertiter zu sein. Ein weiteres, erst in den letzten Jahren etwas besser verstandene Phänomen ist die überaus starke Aktivierung des neonatalen Immunsystems im Rahmen von GBS-Infektionen. Die klinische Foudroyanz der GBS-Sepsis korreliert mit exzessiv erhöhten Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine im Nabelschnurblut. Die immunologischen Grundlagen hierfür wurden in den letzten Jahren intensiv untersucht.

© Springer-Verlag 2003

Priv.-Doz. Dr. R. Berner
Zentrum für Kinderheilkunde und
Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg,
Mathildenstraße 1, 79106 Freiburg
E-Mail: berner@kikli.uni-freiburg.de

R. Berner

Group B streptococcal infections during the neonatal period

Abstract

Streptococcus agalactiae (group B streptococcus) is the leading cause of neonatal sepsis and meningitis. A current surveillance study in Germany indicates an incidence of 0.5 per 1000 live births. GBS early-onset sepsis presents with a fulminant clinical course within the first 24 h of life. Late-onset sepsis presents as meningitis with a delayed onset. Of the newborns with GBS sepsis 75% will recover uneventfully, while 6% die. The pathophysiology of GBS sepsis has become better understood in recent years. Pattern recognition receptors of the innate immune system recognize cell wall components and proteins released from GBS, which results in a proinflammatory cytokine response leading to septic shock. Prevention of neonatal GBS infection both in a screening and a risk-based approach of maternal antimicrobial prophylaxis have reduced the rate of culture-proven invasive disease. This strategy raises considerable concern since antibiotic resistance is increasing worldwide. Furthermore, preterm delivery and late-onset sepsis due to GBS cannot be prevented. Since the incidence of GBS infections depends on the level of maternal serotype-specific antibodies, prevention strategies might be based on maternal immunization. Several advances in the development of conjugate vaccines have been accomplished.

Keywords

Neonatal sepsis · Meningitis · Group B streptococci · Innate immunity · Toll-like receptors

Streptokokkenassoziierte Erkrankungen

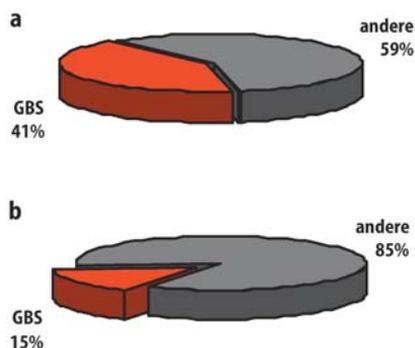


Abb. 1a,b ▲ Prozentualer Anteil von GBS, a an der neonatalen Early-onset-Sepsis, b an der neonatalen Late-onset-Sepsis

Im Folgenden sollen einige dieser neueren Erkenntnisse präsentiert sowie aktuelle Aspekte zu Klinik, Epidemiologie, Therapie und Prophylaxe dargestellt werden.

Klinisches Bild

Das klinische Spektrum systemischer GBS-Infektionen in der Perinatalzeit ist breit und reicht vom septischen Abort bis hin zur transitorischen Bakteriämie mit mildem klinischem Verlauf. Nicht immer finden sich Auffälligkeiten in der Schwangerschafts- und Geburtsanamnese. Auch bei reifen Neugeborenen ohne Hinweise auf mütterliches Fieber oder ein Amnioninfektionssyndrom kann sich innerhalb weniger Lebensstunden ein schweres septisches Krankheitsbild entwickeln. Traditionell werden 2 Formen der Neugeborenen-sepsis unterschieden:

- die Frühsepsis (early onset) und
- die Spätsepsis (late onset).

Üblicherweise spricht man von der Frühform, wenn sich die Sepsis während der 1. Lebenswoche manifestiert. Zur Spätform werden Septikämien ab der 2. Lebenswoche bis zum Ende des 3. Lebensmonats gezählt. Über 80% aller Frühsepsisfälle durch GBS manifestieren sich innerhalb der ersten 24 Lebensstunden (Abb. 2).

Wie bei anderen Erregern auch sind Atemstörungen (Apnoen, Stöhnen, Tachy- und Dyspnoe) und eine gestörte Perfusion der Haut (gräuliche Blässe, Marmorierung) sowie Tachykardie und arterielle Hypotonie Frühzeichen der Sepsis. Die klinischen Zeichen der Sep-

sis sind allerdings unspezifisch, die klassischen Akutphasereaktionen im Blut verzögert, sodass die Diagnose manchmal erst spät gestellt wird. Die respiratorische Insuffizienz (Atemnotsyndrom) und der septische Schock zwingen häufig zur Intubation, Beatmung und Kreislauftherapie. Gelegentlich ist der Verlauf foudroyant bis hin zum Multiorganversagen (Abb. 3).

Je unreifer das Neugeborene ist, umso häufiger verläuft die GBS-Infektion als schwere Sepsis. Beim reifen Neugeborenen wird häufiger eine Pneumonie beobachtet mit z. T. schwerer respiratorischer Insuffizienz bis hin zur persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) [18].

Die Spätform der GBS-Infektion verläuft meist als Meningitis. Häufig wird eine kurze Periode von Fieber, Trinkunlust, Unruhe und Berührungsempfindlichkeit nicht richtig gedeutet. Später bildet sich das Vollbild der Meningitis mit gespannter Fontanelle, Fieber, Lethargie bis zum Koma und tonisch-klonischen Krampfanfällen. Der Verlauf ist meist weniger foudroyant als bei der Frühsepsis, jedoch sind neurologische Residualschäden außerordentlich häufig.

Epidemiologie

Es ist gut bekannt, dass 10–30% der Schwangeren im Gastrointestinal- und Genitaltrakt mit GBS besiedelt sind. Allerdings ist bis heute nicht geklärt, wann im Lauf der Kindheit und Adoleszenz die Besiedlung im Gastrointestinaltrakt beginnt und ob es eine geschlechtsspezifische Dynamik der Kolonisierung gibt. Vor kurzem konnte nachgewiesen werden, dass die Besiedlungsrate bei gesunden männlichen College-Studenten in den USA fast ebenso hoch lag wie bei gesunden nicht schwangeren weiblichen Studenten (31 vs. 34%) [9]. Nach vaginaler Geburt werden etwa die Hälfte der Kinder von kolonisierten Müttern ebenfalls an der Haut und den Schleimhäuten mit GBS besiedelt, das Erkrankungsrisiko bei reifen Neugeborenen liegt jedoch nur bei etwa 0,2%. Ausgehend von einer Geburtskohorte von etwa 800.000 Kindern/Jahr in Deutschland, einer geschätzten Kolonisationsrate bei Schwangeren von etwa 10%, einem Erkrankungsrisiko bei Besiedlung des Kindes

von 0,2% sowie andererseits von einer geschätzten Inzidenz blutkulturpositiver Sepsisfälle von 0,5–1/1000 lässt sich für Deutschland eine Zahl von etwa 400–800 Sepsisfällen/Jahr erwarten.

ESPED-Studie

Am 1.4.2001 wurde eine über 2 Jahre laufende ESPED-Studie (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) zur bundesweiten Erfassung invasiver Infektionen durch GBS begonnen. Ziel der Studie sind die Gewinnung von Daten zur Inzidenz invasiver GBS-Infektionen bei Neugeborenen und jungen Säuglingen bis zum Ende des 3. Lebensmonats in Deutschland, die Erfassung von Risikofaktoren, klinischen Verläufen sowie die phänotypische und genotypische Charakterisierung der Isolate. Bei der ESPED-Zentrale werden monatlich blut- oder liquorkulturpositive (Falldefinition) GBS-Erkrankungsfälle registriert. Parallel zur ESPED-Meldung wird über die mikrobiologischen Labors in Deutschland ebenfalls monatlich der Nachweis von GBS in Blut- oder Liquorkulturen an das Robert-Koch-Institut (RKI) gemeldet. Für das erste Jahr der Erfassung im Zeitraum vom 1.4.2001–31.3.2002 liegen bisher nur die Ergebnisse der ESPED-Erhebung vor, sodass eine genaue Inzidenzberechnung über das Capture-recapture-Verfahren noch nicht möglich ist. Die tatsächliche Inzidenz könnte knapp doppelt so hoch wie die Zahl der erfolgten Meldungen an die ESPED liegen, die für den 1-Jahres-Zeitraum bei 231 lag. Nach Abzug von 70 Meldungen (65 Meldungen mit GBS nur in Abstrichmaterial, 1 Meldung ohne Materialangabe und 1 Meldung ohne GBS-Nachweis, 4 Meldungen mit falschem Zeitrahmen) gingen 161 Fragebögen in die Auswertung

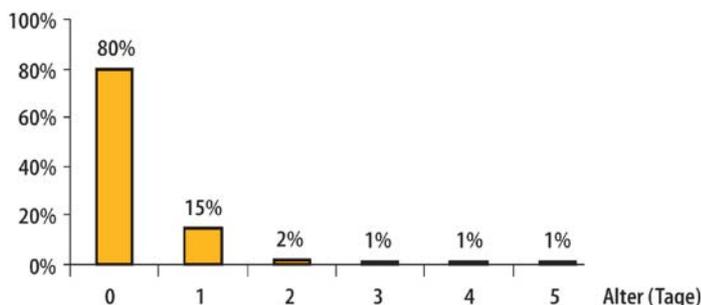


Abb. 2 ▲ Häufigkeit der Manifestation der neonatalen „Frühsepsis“ durch GBS in Abhängigkeit vom Alter in Tagen



Abb. 3 ► Frühgeborenes (34 SSW) mit schwerem septischem Schock durch GBS

ein. Der Nachweis von GBS erfolgte in 122 Fällen in der Blutkultur, in 10 Fällen im Liquor und in 2 Fällen aus Punktaten. In 30 weiteren Fällen wurde der Keim sowohl in der Blut- als auch in der Liquorkultur nachgewiesen. 2/3 der gemeldeten Fälle waren Neugeborene mit Early-onset-Sepsis, 34% der Kinder erkrankten im Alter von 7 Tagen–3 Monaten postnatal (late-onset), in 62% der Fälle handelte es sich um reife Neugeborene, 30% waren Frühgeborene. In den restlichen Fällen (8%) war keine Angabe zum Gestationsalter gemacht worden. In 73% der Fälle kam es zur völligen Ausheilung, etwa 6% verstarben (Tabelle 1).

Durch das epidemiologische Verfahren des „capture-recapture“ wird es nach Erhalt aller Daten von ESPED und RKI über den Zeitraum von 2 Jahren möglich sein, valide Aussagen zur Inzidenz invasiver GBS-Infektionen in Deutschland zu machen.

Durch die alleinige Erfassung blutkulturpositiver Episoden wird die Rate der GBS-assoziierten Sepsis allerdings wesentlich unterschätzt.

Sie dürfte durch eine große Zahl blutkulturnegativer, so genannter klinischer Sepsisfälle in Wirklichkeit um ein Vielfa-

ches höher liegen. Die Zahl dieser klinischen Sepsisfälle wird daher an einigen wenigen Standorten zusätzlich erfasst (StrepB-Net), um damit eine Hochrechnung der tatsächlichen Inzidenz in Deutschland zu ermöglichen.

Bakteriologie

Der exakte bakteriologische Speziesbegriff ist *Streptococcus agalactiae*; im klinischen Sprachgebrauch hat sich der Begriff Gruppe-B-Streptokokken durchgesetzt. Es handelt sich um fakultativ grampositive Kettenkokken (Abb. 4). Auf Hammelblutagar zeigen sie ein charakteristisches Wachstum in Form von flachen, grauen Kolonien, die von einem engen β -hämolytischen Hof mit eher unscharfem Rand umgeben sind (Abb. 5). Sehr selten kommen Streptokokken der serologischen Gruppe B vor, denen das charakteristische β -Hämolysen-Verhalten fehlt, ohne dass dies jedoch Einfluss auf die Virulenz hätte.

Streptococcus agalactiae besitzt – wie andere hämolysierende Streptokokken auch – ein klar definiertes Kohlen-

Tabelle 1
Verteilung der klinischen Manifestationen und Verläufe von invasiven GBS-Infektionen in Deutschland (nach vorläufigen Ergebnissen der Erhebung durch ESPED/RKI)

Klinische Manifestation und Verlauf	Häufigkeit [%]
Early-onset	65,8
Late-onset	34,2
Meningitis	24,4
Letalität	5,6
Neurologisches Defizit	26,7



Abb. 4 ◀ **Mikroskopisches Präparat. Grampositive Kettenkokken in der Gramfärbung**

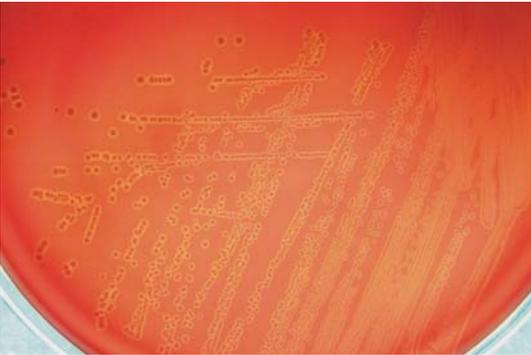


Abb. 5 ◀ **Wachstum von GBS auf Hammelblutagar. Charakteristische β -Hämolyse**

hydratantigen, das eng an die Zellwand gebunden ist und die Gruppenzugehörigkeit (Gruppe B) bestimmt. Außerhalb davon befindet sich eine Kapsel aus typenspezifischen Kohlenhydraten, die kovalent an das Peptidoglykan der Zellwand gebunden sind und die Zugehörigkeit zu einzelnen Serotypen bestimmen. Die häufigsten Serotypen sind Ia, Ib, II, III, IV, V, VI und VIII. Daneben gibt es eine kleinere Anzahl nicht typisierbarer Stämme. In der ESPED/RKI-Studie gehören etwa 2/3 aller Isolate dem Serotyp III an (Abb. 6). Am zweithäufigsten werden die Serotypen Ia und V angetroffen, wobei Letzterer in den USA bereits Serotyp III an Häufigkeit übertroffen hat. In Deutschland spielte Serotyp V bis vor kurzem fast gar keine Rolle, gewinnt aber zunehmend an Bedeutung.

Während die Polysaccharidantigene als Virulenzfaktoren eindeutig identifiziert sind, ist die pathogenetische Bedeutung von Proteinantigenen von GBS weniger klar. Zu den Proteinen, denen eine pathogenetische Relevanz zugeschrieben wird, zählt der Proteinkomplex der so genannten C-Proteine, die zur Resistenz gegenüber Opsonisierung und intrazellulärer Abtötung beitragen. Insbesondere das β -Antigen des C-Proteins, welches die Fähigkeit besitzt, an

den Fc-Teil des humanen IgA (sowohl IgA1 wie IgA2) zu binden, lässt eine besondere Assoziation zur Pathogenität vermuten. Durch die Bindung von menschlichem IgA an die bakterielle Zelloberfläche ist GBS in der Lage, opsonisierende Antikörper zu binden oder andere Antigene auf der Zelloberfläche zu maskieren und die Phagozytose zu inhibieren. Neben den Kapselpolysacchariden und dem C-Protein werden noch andere Virulenzfaktoren mit der Pathogenese von GBS-Infektionen assoziiert. Dazu gehören der CAMP-Faktor, das Hämolysin und ein kürzlich identifiziertes Protein (laminin binding protein, lmb), das die Adhärenz von GBS an Laminin, einen Hauptbestandteil der Basalmembran vermittelt. Man nimmt

an, dass eine durch das β -Hämolysin verursachte Schädigung des Lungenepithels zu einer Freilegung der Basalmembran führt und eine durch Imp vermittelte Adhärenz die Invasion von Bakterien in den Blutstrom ermöglicht [6].

Pathogenese

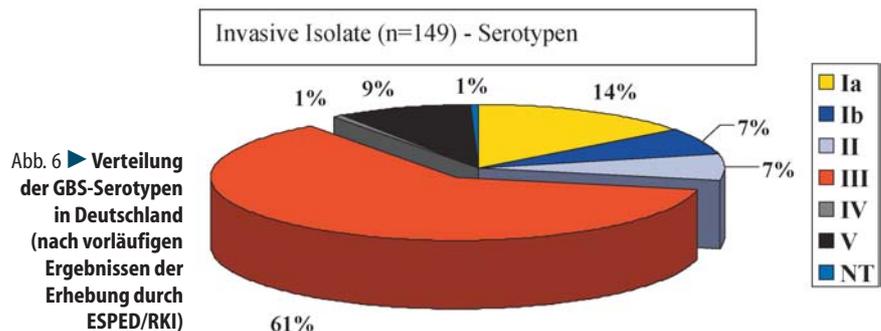
Bedingungen für eine Infektion

Zu den wesentlichen Pathogenitätsmerkmalen des Erregers zählt die Polysaccharidkapsel, die den Serotyp bestimmt und vor Phagozytose und Komplementangriff schützt. Spezifische Antikörper der Mutter, die gegen die Polysaccharidantigene der Kapsel gerichtet sind, wirken opsonisierend. Es konnte gezeigt werden, dass die Höhe der mütterlichen Antikörperspiegel eng mit der Protektion des Neugeborenen vor einer invasiven Infektion korreliert ist [10, 16].

Dies bedeutet, dass ein Fehlen der transplazentaren Übertragung serotypspezifischer Antikörper der Mutter eine entscheidende Vorbedingung für das Entstehen einer Infektion beim Neugeborenen ist.

Ein relevanter Transfer von Immunglobulinen über die Plazenta ist erst im 3. Schwangerschaftstrimenon zu verzeichnen, sodass extrem unreife Frühgeborene a priori nur eine geringe Menge an spezifischen Antikörpern transplazentar erhalten.

Darüber hinaus bilden offensichtlich nicht alle Schwangeren in ausreichender Menge spezifische Antikörper gegen das Kapselantigen des Erregers – trotz z. T. massiver rektovaginaler Besiedlung. Möglicherweise liegt diesem Befund eine partielle mütterliche Defizienz zugrunde, T-Zell-unabhängig polysaccharidspezifische Antikörper zu



Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement



Springer

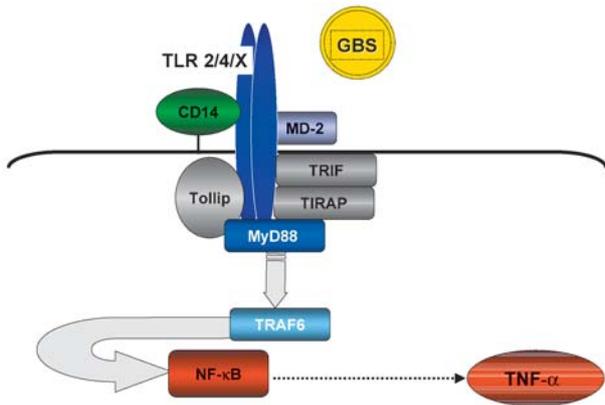


Abb. 7 ▲ Aktivierung des Immunsystems durch GBS: Zellwandbestandteile und lösliche Faktoren werden von TLR (toll-like receptors) erkannt. Die intrazelluläre Signaltransduktion läuft über verschiedene Adaptermoleküle (MD-2; MyD88 myeloid differentiation protein; TIR toll/IL-1 receptor; TIRAP TIR domain-containing adaptor protein; TRIF TIR domain-containing adaptor inducing IFN- β ; Tollip toll/IL-1R interacting protein; TRAF-6 TNF receptor-associated factor) bis hin zur Aktivierung des nukleären Transkriptionsfaktors NF- κ B, der wiederum die Expression proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-6 induziert (modifiziert nach Henneke et al. [13, 14])

produzieren. Beim Fehlen entsprechend hoher Antikörpertiter ist eine unmittelbare Opsonisierung des Erregers nach der Invasion nicht möglich. Der Pool neutrophiler Granulozyten ist dementsprechend nicht in der Lage, den Erreger rasch und vollständig zu eliminieren. Die Rekrutierung und der rasche Verbrauch der Granulozyten ohne Elimination des Erregers haben letztlich eine Erschöpfung der Granulozytenreserve und damit die häufig im Rahmen der GBS-Sepsis beobachtete Neutropenie im peripheren Blut zur Folge. Das Monozyten-Makrophagen-System, dessen immunologische Kompetenz in ausreichendem Maß vorhanden ist, führt

zwar zu einer maximalen Aktivierung der inflammatorischen Antwort, was sich klinisch als Sepsissyndrom manifestiert, eine ausreichende Elimination des Erregers gelingt aber ohne rasches Einsetzen einer adäquaten Therapie nicht.

Immunaktivierung durch GBS

Die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α nach Stimulation von mononukleären Zellen aus Nabelschnurblut (CBMNC) mit GBS ist außerordentlich ausgeprägt, deutlich stärker als nach Stimulation mit anderen Erregern oder LPS [8]. GBS induzieren eine

drastische Translokation des nukleären Transkriptionsfaktors NF- κ B, eine enorme Sekretion von TNF- α sowie die Bildung von Stickstoffoxid (NO). GBS aktivieren Makrophagen als Bestandteil des angeborenen Immunsystems (innate immunity) über so genannte „pattern recognition receptors (PRR)“. Zu diesen Rezeptoren gehören die Toll-like-Rezeptoren (TLR), die in der Induktion der Immun- und Inflammationsreaktion eine Schlüsselrolle spielen. Das intrazelluläre Adaptermoleküle MyD88 hat neben anderen Elementen eine entscheidende Funktion in der TLR-vermittelten intrazellulären Signaltransduktion, die wiederum in die proinflammatorische Zytokinanwort mündet. In entsprechenden Knockout-Modellen konnte gezeigt werden, dass die Immunaktivierung durch hitzeinaktivierte Ganzzellpräparationen von GBS eindeutig MyD88- und damit TLR-abhängig ist (Abb. 7). Der verantwortliche TLR konnte bisher jedoch noch nicht identifiziert werden. Als aktivierendes Prinzip von GBS sind Bestandteile der grampositiven Bakterienzellwand anzunehmen, zu denen Polysaccharide, Peptidoglykan und Lipoteichonsäuren gehören. Jedoch hat keine dieser Komponenten ein LPS vergleichbares immunaktivierendes Potenzial. Eine extrem starke Immunaktivierung – gemessen an der Produktion von TNF- α – wird dagegen durch einen von GBS sezernierten löslichen Faktor induziert (GBS-F) [13, 14]. Diese zusätzliche Aktivierung durch GBS-F wird offensichtlich ebenfalls durch verschiedene PRR vermittelt. Es wird angenommen, dass CD14, TLR2 und TLR6 als Ko-

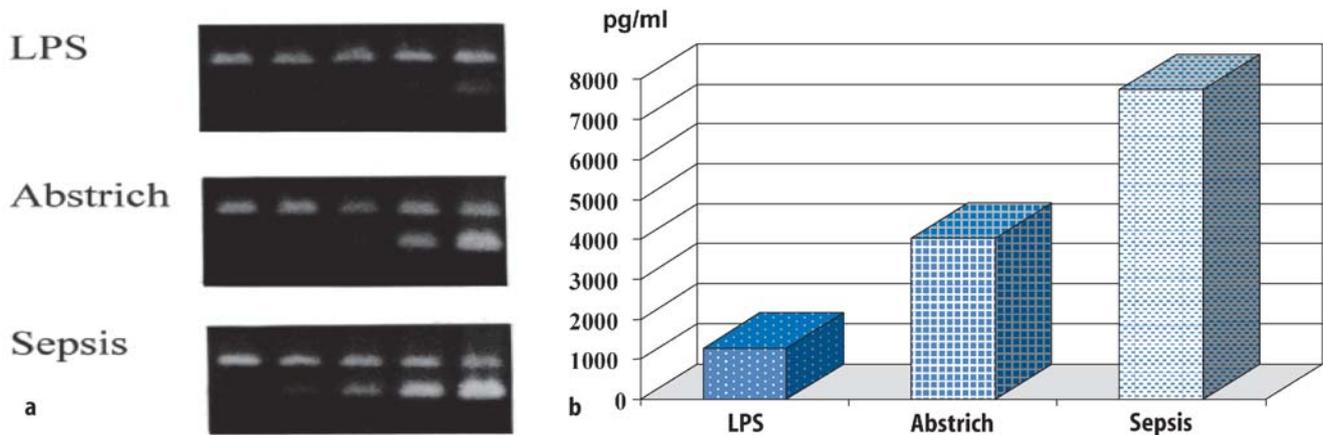


Abb. 8a,b ▲ mRNA-Expression (kompetitive PCR) von IL-6 (untere Reihe) im Vergleich zu β -Aktin (obere Reihe) und IL-6-Konzentration im Überstand von Nabelschnurblutzellen (CBMNC) nach Stimulation mit LPS und GBS-Sepsis-Isolaten und Abstrichisolaten von gesunden kolonisierten Neugeborenen

Tabelle 2

Antibiotikaresistenz [%] von GBS bei Neugeborenen (1993–1999) und Schwangeren (1997 und 1999) in Freiburg sowie in der ESPED/RKI-Studie

Antibiotikum	1997 Schwangere n=50	1999 Schwangere n=100	1993–1999 Neugeborene n=190	2001/2002 ESPED/RKI n=149
Penizillin	0	0	0	0
Ampicillin	0	0	0	0
Cefotaxim	0	0	0	0
Erythromycin	6	12	5	10
Clindamycin	2	7	3	7

rezeptoren für GBS-F fungieren. GBS-F scheint ein außerordentlich potentes proinflammatorisches Toxin zu sein.

Eine andere Hypothese zur Erklärung der ausgeprägten immunstimulatorischen Potenz von GBS führt auf einen TLR-unabhängigen Aktivierungsweg. Im Tiermodell sowie in der Zellkultur lässt sich nach Stimulation mit sezernierten GBS-Proteinen eine oligoklonale Expansion bestimmter T-Zell-Familien nachweisen, deren Ausprägung sehr ähnlich den Befunden bei einer Immunaktivierung durch Superantigene ist. Superantigene sind durch eine starke Aktivierung von CD4⁺- oder CD8⁺-T-Zellen gekennzeichnet, ohne dass sie als spezifische Antigene durch den T-Zell-Rezeptor erkannt werden müssen. Bei Neugeborenen mit GBS-Sepsis weisen vorläufige Ergebnisse darauf hin, dass es auch hier zu einer selektiven Expansion einzelner T-Zell-Rezeptor-Familien kommt. Das klinisch daraus resultierende Toxic-shock-like-Syndrom würde sehr gut zu der häufig beobachteten Foudroyanz der neonatalen Frühsepsis passen. Der in vielen Studien dokumentierte „Zytokin-sturm“ könnte auf die massive Aktivierung des Immunsystems durch ein Superantigen hinweisen.

Immunaktivierung durch unterschiedliche klinische Isolate

Wie dargestellt, ist ein Charakteristikum von GBS die Fähigkeit, in vivo und unter experimentellen Bedingungen eine hohe Zytokinexpression in CBMNC zu induzieren. Ein ungeklärtes klinisches Phänomen stellt die Tatsache dar, dass manche Neugeborene nach der Geburt in allen Haut- und Schleimhautbereichen mit GBS besiedelt sind, jedoch völ-

lig gesund bleiben, während andere ein perakutes septisches Krankheitsbild entwickeln. Abgesehen von Risikofaktoren, die sich aus extremer Frühgeburtlichkeit oder einem schweren Amnioninfektionssyndrom mit systemischer hämatogener Beteiligung ergeben, sowie der Höhe der spezifischen materalen Antikörper gibt es erregerbezogen wenig Anhaltspunkte, die die unterschiedlichen Verläufe hinreichend erklären.

Vergleicht man klinisch und mikrobiologisch gut charakterisierte GBS-Isolate von gesunden kolonisierten und septischen Neugeborenen hinsichtlich ihres Potenzials, die Expression von verschiedenen proinflammatorischen Zytokinen zu induzieren, lässt sich nach Stimulation mit Sepsisisolaten eine signifikant höhere Zytokinexpression als nach Stimulation mit Abstrichisolaten nachweisen (Abb. 8). Dies lässt sich dahingehend interpretieren, dass das Ausmaß der Immunaktivierung – insbesondere von neonatalen Monozyten bzw.

Makrophagen – ein stammspezifisches Charakteristikum darstellt. Isolate, die eine systemische Infektion auslösen und in vivo eine hohe Zytokinsekretion bewirken, zeichnen sich auch in vitro durch ein höheres immunaktivierendes Potenzial aus [7]. Weitere experimentelle Untersuchungen sind notwendig, die diejenigen Erregermerkmale zu identifizieren, die für diese Unterschiede verantwortlich sind.

Ziel zukünftiger Vakzinierungsstrategien könnte es sein, protektive Immunität gegenüber nur den Stämmen von GBS anzustreben, die Virulenzfaktoren exprimieren, welche ein septisches Krankheitsbild verursachen. Möglicherweise könnten lösliche Proteine des Erregers diese potenziellen Impfstoffkandidaten sein, mit einer naturgemäß deutlich besseren Immunogenität, als sie die Polysaccharidantigene der Bakterienkapsel aufweisen.

Diagnostik

Beweisend für eine GBS-Infektion ist der Nachweis des Erregers in der Blut- oder Liquorkultur oder einer anderen primär sterilen Körperflüssigkeit. Die Tatsache, dass sich bei Neugeborenen mit dem klinischen Bild der Sepsis der Keimnachweis über die Blutkultur nicht führen lässt, stellt ein alltägliches klinisches Problem dar. Die Gründe für die geringe Zahl von Isolaten aus Blut- oder Liquorkulturen bei neonataler GBS-Sepsis sind vielfältig. Sie liegen u. a. an der nicht kontinuierlichen Bakteriämie und niedrigen Keimdichte im Blut des Neugeborenen; weiterhin kann in dieser Pa-

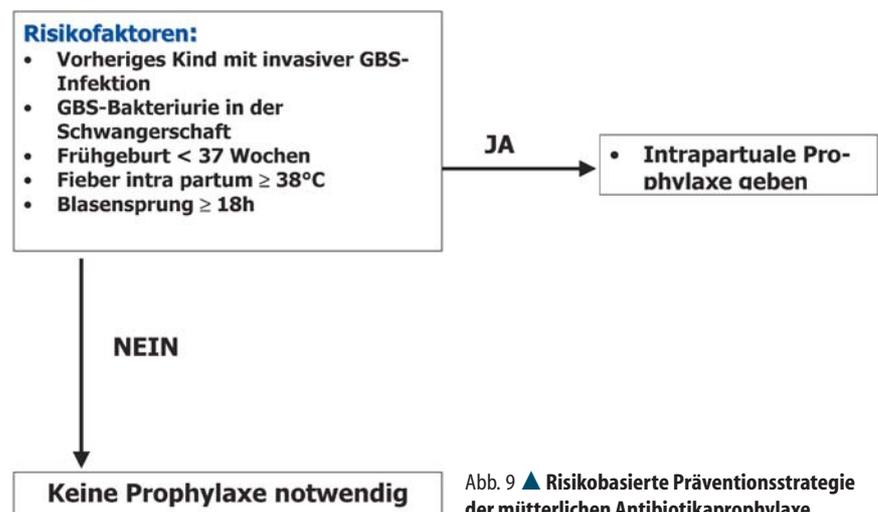


Abb. 9 ▲ Risikobasierte Präventionsstrategie der mütterlichen Antibiotikaprophylaxe

tientengruppe nur ein geringes Blutvolumen entnommen und für die kulturelle Diagnostik eingesetzt werden. Nicht zuletzt verhindert jedoch die antibiotische Behandlung der Mutter vor und während der Geburt die Anzüchtbarkeit des Erregers aus dem kindlichen Blut. Gelegentlich lassen sich hier im Mekonium, Magensekret oder aus Ohr- oder Nabelabstrichen Bakterien anzüchten. Sie beweisen primär jedoch nur die Besiedlung. Aus ihr leitet sich ausschließlich dann eine Behandlungsindikation für das Neugeborene ab, wenn zusätzlich klinische Symptome und Laborbefunde für eine Infektion sprechen.

Viele Neugeborene sind mit GBS kolonisiert, ohne jemals klinisch auffällig zu werden.

Als Surrogatparameter hat sich in den letzten Jahren in der klinischen Praxis neben Differenzialblutbild und CRP, die jedoch nur eine sehr eingeschränkte Sensitivität aufweisen, die Bestimmung von proinflammatorischen Zytokinen bewährt, von denen insbesondere Interleukin(IL)-6 und/oder IL-8 bereits vielerorts routinemäßig eingesetzt werden [25].

Sinnvoll und anzustreben ist ein Screening aller Schwangeren im letzten Trimenon auf Besiedlung mit GBS (s. unten), da dies die Möglichkeit einer gezielten antibiotischen Prophylaxe während der Geburt eröffnet. Als Untersuchungsmaterial wird der kombinierte

Abstrich aus dem Introitus vaginae und dem Anorektum empfohlen. Standardverfahren ist nach wie vor der kulturelle Nachweis von GBS, wobei durch Spezialmedien, die im positiven Fall einen Farbumschlag erkennen lassen, die notwenige Testzeit verkürzt werden kann. Enzymatische Schnelltests und PCR-Verfahren haben sich in der Praxis bisher nicht ausreichend bewährt.

Therapie

GBS sind nach wie vor gut empfindlich gegen β -Laktam-Antibiotika einschließlich Penizillin. Die Sensitivität gegen Penizillin in vitro liegt jedoch um etwa den Faktor 10 niedriger als die von Streptokokken der Gruppe A. Obwohl GBS in vitro resistent gegen Aminoglykoside sind, zeigt sich in vitro und in vivo, dass ein Synergismus zwischen β -Laktam-Antibiotika und Aminoglykosiden besteht. Offensichtlich ermöglicht die Einwirkung der β -Laktame auf die Bakterienzellwand die Penetration und somit die intrazelluläre Wirksamkeit der Aminoglykoside. Daher hat sich die Empfehlung durchgesetzt, GBS-Infektionen mit Penizillin (300.000 IE/kg KG Tag) oder Ampicillin (200 mg/kg KG Tag) für mindestens 5 Tage in Kombination mit einem Aminoglykosid zu behandeln. Die Kombinationsbehandlung hat darüber hinaus das Ziel, tolerante Bakterien abzutöten. Bei Meningitis wird die Dosis der β -Laktam-Antibiotika entsprechend erhöht,

Tabelle 3

ESPED/RKI-Studie: Minimale Hemmkonzentration (MHK) von GBS [$\mu\text{g/ml}$].

Antibiotikum	MHK ₅₀	MHK ₉₀
Penizillin	0,047	0,064
Ampicillin	0,064	0,094
Cefotaxim	0,032	0,047
Erythromycin	0,064	0,094

Die MHK₅₀ bezeichnet diejenige Konzentration, bei der 50% der getesteten Bakterienstämme im Wachstum gehemmt werden, die MHK₉₀ diejenige, bei der 90% der Stämme im Wachstum gehemmt werden

für Penizillin auf 500.000 IE/kg KG Tag, für Ampicillin auf 300 mg/kg KG Tag.

Die notwendige Gesamtdauer der antibiotischen Therapie einer GBS-Sepsis ist nicht gut evaluiert. Empfohlen wird eine Therapiedauer von 7–10 Tagen bei positiver Blutkultur; bei der so genannten klinischen Sepsis ohne Erregernachweis im Blut reichen wahrscheinlich 5–7 Tage aus, je nach klinischem Bild und Schwere des Verlaufs [18]. Die Meningitis sollte 14 Tage über den Zeitpunkt des Nachweises der Sterilität des Liquors hinaus behandelt werden. Zephalosporine können in begründeten Einzelfällen eingesetzt werden, sie bieten jedoch keinerlei Vorteil gegenüber Penizillin oder Ampicillin. Nicht sinnvoll ist die Kombination von Zephalosporinen mit Penizillin oder Ampicillin zur Behandlung der GBS-Sepsis.

Rezidive einer GBS-Infektion können auch nach abgeschlossener Behandlung einer invasiven GBS-Infektion auftreten, die Häufigkeit wird auf bis zu 1% geschätzt.

Man muss annehmen, dass die Kolonisierung mit demselben Erreger trotz parenteraler Therapie persistiert. Durch molekularbiologische Typisierung der Isolatpaare lässt sich dies in der Regel bestätigen. Der Versuch einer Eradikationsbehandlung mit Rifampicin im Anschluss an eine abgeschlossene parenterale Behandlung mit wirksamen Antibiotika – analog zu Meningokokken- und *Haemophilus-influenzae*-Infektionen – trägt trotz nachgewiesener Empfindlichkeit des Erregers nicht dazu bei, Rezidive der Erkrankung zu verhindern [11].

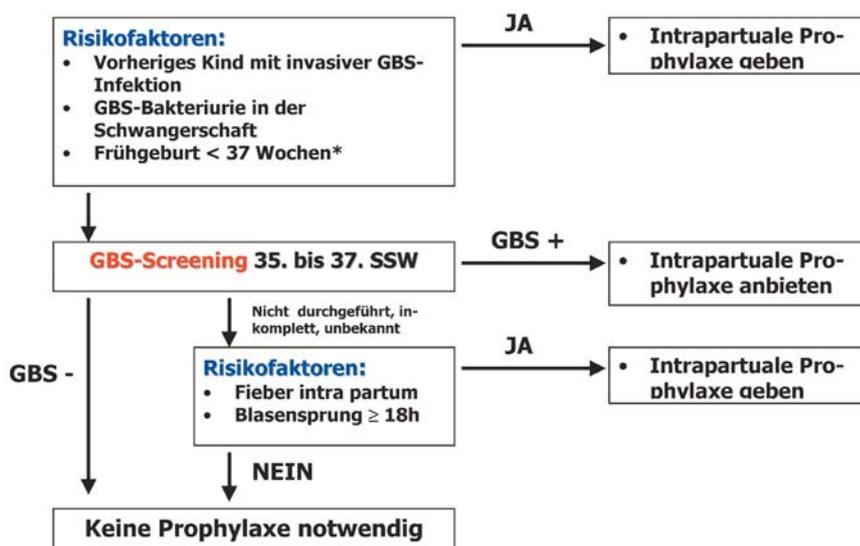


Abb. 10 ▲ Screeningbasierte Präventionsstrategie der mütterlichen Antibiotikaprophylaxe, Stern keine Prophylaxe ist notwendig, wenn der GBS-Abstrich zwischen der 35. und 37. SSW durchgeführt wurde und als negativ bekannt ist

Dies verdeutlicht, dass eine antibiotische Therapie des asymptomatisch kolonisierten Neugeborenen zum Zweck der Verhinderung einer späteren invasiven Infektion nicht sinnvoll sein kann und daher nicht indiziert ist.

Antibiotikaresistenz

In den letzten Jahren ist es bei GBS – wie bei anderen Streptokokkenspezies – zu einer rasanten Resistenzentwicklung u. a. gegenüber Makrolidantibiotika und der nah verwandten Klasse der Lincosamide (z. B. Clindamycin) gekommen. Obwohl beide Substanzgruppen nicht zur Behandlung der neonatalen Sepsis eingesetzt werden, ist diese Beobachtung von mehr als nur akademischer Bedeutung. Makrolide und Clindamycin werden als Alternativpräparate bei Penizillin-unverträglichkeit zur peripartalen Prophylaxe empfohlen. Korrespondierend zu Veröffentlichungen aus anderen Ländern, in denen von Resistenzraten über 30% berichtet wurde, konnte auch anhand der lokalen Epidemiologie in Freiburg zwischen 1997 und 1999 eine Verdopplung der Resistenz gegenüber Makroliden und Clindamycin gezeigt werden (Tabelle 2) [19]. Der Anstieg der Resistenz war an die Zunahme des Serotyps V gekoppelt, ein Serotyp, der bisher in Deutschland – im Gegensatz zu den USA und Japan – nur sehr selten isoliert wurde. Mithilfe von genetischen Fingerprintanalysen konnte gezeigt werden, dass die resistenten Serotyp-V-Isolate identisch waren, und somit eine Resistenzzunahme aufgrund der Verbreitung eines einzelnen resistenten Klons nachgewiesen werden [24].

Angesichts der zunehmenden Resistenz bei Pneumokokken und A-Streptokokken sowie des zunehmenden Selektionsdrucks durch ambulante Antibiotikatherapie und mütterliche Antibiotikaphylaxe ist eine weitere Zunahme an Resistenz auch bei GBS zu befürchten.

Prävention

In den USA ist die Inzidenz der neonatalen Early-onset-Sepsis und -Meningitis durch GBS seit Einführung nationaler Richtlinien zur intrapartalen Chemoprophylaxe durch die CDC 1996 [1] um 67% zurückgegangen, von 1,7 auf 0,6/1000 Le-

bendgeburten [4, 20]. Im Wesentlichen stehen 2 alternative Strategien zur intrapartalen Prophylaxe zur Verfügung, die auch von den Fachgesellschaften in Deutschland (AWMF) empfohlen werden: eine „risikobasierte“ und eine „screeningbasierte“ Präventionsstrategie (Abb. 9, Abb. 10).

1. Risikobasierte Strategie

Bei der „risikobasierten“ Strategie werden der Mutter unter der Geburt Antibiotika verabreicht, wenn einer oder mehrere der folgenden Risikofaktoren vorliegen:

- vorheriges Kind mit invasiver GBS-Infektion,
- Bakteriurie in der Schwangerschaft,
- drohende Frühgeburt vor vollendeten 37 Wochen,
- hohe Keimdichte von GBS im Urogenitaltrakt der Mutter zum Zeitpunkt der Entbindung,
- Dauer zwischen Blasensprung und Entbindung ≥ 18 h,
- Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ peripartual.

2. Screeningbasierte Strategie

Der „screeningbasierten“ Strategie liegt eine bakteriologische Kultur eines rektovaginalen Abstrichs der Schwangeren zwischen der 35. und 37. Woche zugrunde. Beim Nachweis von GBS wird eine antibiotische Prophylaxe empfohlen. Unabhängig vom Screeningergebnis werden aber auch hier Antibiotika verabreicht, wenn einer der 3 Hauptrisikofaktoren vorliegt:

- vorheriges Kind mit invasiver GBS-Infektion,
 - Bakteriurie oder
 - drohende Frühgeburt < 37 Wochen.
- Im letzteren Fall ist die Prophylaxe nicht notwendig, wenn ein negativer GBS-Kulturbefund zwischen der 35 und 37. Woche vorliegt.

Die antibiotische Prophylaxe wird mit Penizillin (zu Beginn 5 Mega IE i. v., anschließend 2,5 Mega IE alle 4 h bis zur Geburt) oder Ampicillin (zu Beginn 2 g i. v., anschließend 1 g alle 4 h bis zu Geburt) durchgeführt, bei Penizillinallergie kommen auch Clindamycin (plazentagängig) oder Erythromycin (schlecht plazentagängig) in Frage (Tabelle 3). Die prophylaktische Gabe von Antibiotika noch vor Beginn der Wehentätigkeit und/oder einem Blasensprung bei

Schwangeren mit GBS-Besiedlung hat sich als nicht effektiv erwiesen, da bis zu 70% der behandelten Frauen zum Zeitpunkt der Geburt erneut mit GBS kolonisiert sind.

Trotz des Erfolgs der mütterlichen antibiotischen Prophylaxe herrscht nach wie vor eine rege Diskussion über die beste Präventionsmethode und die mittel- und langfristigen Risiken einer relativ breit gestreuten Antibiotikaaanwendung [22]. In einer aktuellen, allerdings retrospektiven Studie aus den USA konnte gezeigt werden, dass die „screeningbasierte“ Präventionsmethode eindeutige Vorteile gegenüber der „risikobasierten“ Strategie zu haben scheint (relatives Risiko 0,46, 95%-Konfidenzintervall 0,36–0,6) [21].

Hinsichtlich der Grundsatzdiskussion über die intrapartalen Prophylaxe sind die folgenden Fragen relevant: Es ist bisher nicht eindeutig bewiesen, ob die Prophylaxe in der Tat zu einer Senkung der Inzidenz der neonatalen GBS-Sepsis führt, was a priori wahrscheinlich ist, oder ob vielmehr ausschließlich die Rate der durch positive Blutkulturen bewiesenen Fälle zurückgeht. Es ist ein bekanntes Problem, dass es eine Vielzahl von klinischen Sepsisfällen gibt, bei denen die Blutkultur steril bleibt. Eine weitere offene Frage bezieht sich auf die Verhinderung von GBS-induzierter Frühgeburtlichkeit. In der Analyse einer großen Kohorte von 13.646 schwangeren Frauen konnte gezeigt werden, dass eine hohe Besiedlungsdichte mit GBS in der 23.–26. SSW mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit assoziiert war [17]. Das Problem Frühgeburtlichkeit ebenso wie die Inzidenz der Late-onset-Sepsis werden durch die gängigen Prophylaxeempfehlungen nicht berührt. Darüber hinaus werden Bedenken geäußert, der weit verbreitete Einsatz von Antibiotika erhöhe die Wahrscheinlichkeit des Auftretens allergischer Reaktionen, einer antibiotikainduzierten pseudomembranösen Kolitis sowie das Problem der Resistenzentwicklung. In mehreren Studien schien die präpartale Antibiotikaphylaxe eine Zunahme der Inzidenz von neonatalen Sepsisfällen insbesondere bei Frühgeborenen durch resistente *Escherichia coli* zu bewirken [15, 22].

Diese Limitationen der ansonsten überaus erfolgreichen GBS-Prophylaxe machen deutlich, dass es sinnvoll ist, über alternative Präventionsstrategien nachzudenken.

Impfstoffentwicklung

Seit vielen Jahren wird aufgrund der hohen Morbidität der GBS-Sepsis die Impfstoffentwicklung vorangetrieben. Studien bereits aus den 70er Jahren ebenso wie aktuelle Studien zeigen, dass fehlende mütterliche Antikörpertiter gegen serotypspezifische Kapselpolysaccharidantigene von GBS mit einer erhöhten Empfänglichkeit des Neugeborenen für eine invasive Infektion korreliert sind [10, 16]. Um eine Reduktion des Erkrankungsrisikos um etwa 90% zu bewirken, muss der Gehalt an serotypspezifischen Antikörpern im Serum bei $\geq 5 \mu\text{g/ml}$ (vs. $< 0,5 \mu\text{g/ml}$) liegen [16]. Aus diesen Studien kann abgeleitet werden, dass der spezifische Antikörpergehalt im Serum als Surrogatmarker für die potenzielle Schutzwirkung einer Vakzine herangezogen werden kann.

Da die Antikörper der Mutter entscheidend sind, muss die Impfung prinzipiell in oder vor der Schwangerschaft erfolgen, mit all der damit verbundenen Problematik.

In einer Reihe von präklinischen und klinischen Studien wurden bereits mehrere Impfstoffkandidaten untersucht. So konnten Baker et al. [3] zeigen, dass Konjugatvakzinen, bei denen das Kapselpolysaccharid der Serotypen Ia und Ib an Tetanustoxoid gekoppelt wurde, bei jungen Frauen hohe Antikörpertiter mit guter Opsonophagozytoseaktivität induzierten. Problematisch erweist sich, dass die Vakzinen und damit der protektive Effekt serotypspezifisch sind. Von den etwa 8 Serotypen von GBS machen zwar nur einige wenige die überwiegende Mehrzahl der invasiven Infektionen bei Neugeborenen aus, allerdings sind erhebliche regionale und nationale Unterschiede in der Serotypverteilung zu verzeichnen. Zwar werden potenzielle Vakzinen in der Zukunft polyvalent angelegt sein, jedoch ist nicht zu erwarten, dass alle Serotypen einbezogen werden können. Dies macht es umso wichtiger, nationale und regionale Serotypprävalenzen bei invasiven GBS-Infektionen zu kennen.

Fazit für die Praxis

Gruppe-B-Streptokokken sind nach wie vor der häufigste Erreger der neonatalen Sepsis und Meningitis. Die Inzidenz in Deutschland kann mit etwa 0,5/1000 Lebendgeborene angenommen werden, wobei die Zahl der blutkulturnegativen klinischen Sepsisfälle um ein Vielfaches höher liegen dürfte. Die Wahrscheinlichkeit, mit der neonatalen GBS-Sepsis konfrontiert zu werden, ist damit für den Pädiater in Klinik und Praxis sehr hoch. Die Fulminanz der Early-onset-Sepsis ebenso wie der schleichende Beginn der Late-onset-Sepsis machen eine rasche Verdachts- und Diagnosestellung sowie eine adäquate Therapie lebensnotwendig. Gerade für die Diagnostik der Early-onset-Sepsis ist in der klinischen Praxis die Bestimmung der Zytokine IL-6 oder IL-8 z. B. aus Nabelschnurblut hilfreich.

Trotz zunehmender Antibiotikaresistenz weltweit hat sich an der Therapie mit Penicillin und Aminoglykosiden in den letzten 30 Jahren nichts geändert. Von besonderer Bedeutung ist heute die Prävention. Nationale und internationale Fachgesellschaften empfehlen die intrapartuale Antibiotikaprophylaxe bei der Mutter aufgrund einer Screeninguntersuchung in der Spätschwangerschaft sowie beim Vorliegen von Risikofaktoren. Da diese Prophylaxestrategien zwar effektiv, aber nicht ohne Problematik sind, mag die Zukunft möglicherweise in einer Immunprophylaxe durch Impfung der Mutter liegen. Obwohl bereits sehr viel versprechende Ergebnisse erzielt wurden, sind hier zum jetzigen Zeitpunkt noch etliche praktische und nicht zuletzt ethische Fragen offen.

Literatur

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn (1997) Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. *Pediatrics* 99: 489–496
2. Baker CJ, Barrett FF, Gordon RC, Yow MD (1973) Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants. *J Pediatr* 82: 724–729
3. Baker CJ, Paoletti LC, Wessels MR, Guttormsen HK, Rench MA, Hickman ME, Kasper DL (1999) Safety and immunogenicity of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines for group B streptococcal types Ia and Ib. *J Infect Dis* 179: 142–150

4. Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A, O'Brien KL (2001) Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics* 108: 1094–1098
5. Barton LL, Feigin RD, Lins R (1973) Group B beta hemolytic streptococcal meningitis in infants. *J Pediatr* 82: 719–723
6. Berner R (2002) Group B streptococci in pregnancy and infancy. *Curr Opin Infect Dis* 15: 307–313
7. Berner R, Csorba J, Brandis M (2001) Different cytokine expression in cordblood mononuclear cells (CBMNC) after stimulation with neonatal sepsis or colonizing strains of *Streptococcus agalactiae*. *Pediatr Res* 49: 691–697
8. Berner R, Welter P, Brandis M (2002) Cytokine expression of cord and adult blood mononuclear cells in response to *Streptococcus agalactiae*. *Pediatr Res* 51: 304–309
9. Bliss SJ, Manning SD, Tallman P, Baker CJ, Pearlman MD, Marrs CF, Foxman B (2002) Group B streptococcus colonization in male and nonpregnant female university students: a cross-sectional prevalence study. *Clin Infect Dis* 34: 184–190
10. Davies HD, Adair C, McGeer A, Ma D, Robertson S, Mucenski M, Kowalsky L, Tyrell G, Baker CJ (2001) Antibodies to capsular polysaccharides of group B streptococcus in pregnant Canadian women: relationship to colonization status and infection in the neonate. *J Infect Dis* 184: 285–291
11. Fernandez M, Rench MA, Albany EA, Edwards MS, Baker CJ (2001) Failure of rifampin to eradicate group B streptococcal colonization in infants. *Pediatr Infect Dis J* 20: 371–376
12. Franciosi RA, Knostman JD, Zimmerman RA (1973) Group B streptococcal neonatal and infant infections. *J Pediatr* 82: 707–718
13. Henneke P, Takeuchi O, Strijp JA van, Guttormsen HK, Smith JA, Schromm AB, Espevik TA, Akira S, Nizet V, Kasper DL, Golenbock DT (2001) Novel engagement of CD14 and multiple Toll-like receptors by group B streptococci. *J Immunol* 167: 7069–7076
14. Henneke P, Takeuchi O, Malley R, Lien E, Ingalls RR, Freeman MW, Mayadas T, Nizet V, Akira S, Kasper DL, Golenbock DT (2002) Cellular activation, phagocytosis, and bactericidal activity against group B streptococcus involve parallel myeloid differentiation factor 88-dependent and independent signaling pathways. *J Immunol* 169: 3970–3977
15. Hyde TB, Hilger RM, Reingold A, Farley MM, O'Brien KL, Schuchat A, for the Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network (2002) Trends in incidence and antimicrobial resistance of early-onset sepsis: population-based surveillance in San Francisco and Atlanta. *Pediatrics* 110: 690–695
16. Lin FY, Phillips III JB, Azimi PH, Weisman LE, Clark P, Rhoads GG, Regan J, Concepcion NF, Frassch CE, Troendle J, Brenner RA, Gray BM, Bhushan R, Fithgerald G, Moyer P, Clemens JD (2001) Level of maternal antibody required to protect neonates against early-onset disease caused by group B streptococcus type Ia: a multicenter, seroepidemiology study. *J Infect Dis* 184: 1022–1028

17. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Lou Y, Gibbs RS, Rettig PJ, Martin DH, Edelman R (1996) Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol* 174: 1354–1360
18. Roos R, Bartmann P, Berner R, Hartinger A, Martius J (2000) Infektionen durch beta-haemolisierende Streptokokken der Gruppe B. In: DGPI (Hrsg) *Handbuch der DGPI*. Futuramed, München, S 568–572
19. Ruess M, Mueller U, Sander A, Berner R (2000) Antibiotic susceptibility pattern in *Streptococcus agalactiae* isolates in a German university hospital. *Scand J Infect Dis* 32: 623–626
20. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harsion LH, Lefkowitz LB, Hadler JL, Danila R, Cieslak PR, Schuchat A (2000) Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 342: 15–20
21. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, Harrison LH, Reingold A, Stefonek K, Smith G, Gamble M, Schuchat A, for the Active Bacterial Core Surveillance Team (2002) A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 347: 233–239
22. Small F (1999) Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Update Software, Oxford
23. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlos WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK (2002) Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 347: 240–247
24. Von Both U, Ruess M, Mueller U, Fluegge K, Sander A, Berner R (in press) A serotype V clone is predominant among erythromycin resistant *Streptococcus agalactiae* isolates in a southwestern region of Germany. *J Clin Microbiol* in press
25. Weitkamp JH, Reinsberg J, Bartmann P (2002) Interleukin-8 (IL-8) preferable to IL-6 as a marker for clinical infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 9: 1401

Schwere Akute Atemwegserkrankungen unbekannter Ursache

Empfehlungen des Robert Koch-Instituts zum Infektionsschutz

In Hongkong, Singapur, China, Vietnam, Taiwan und Australien ist eine ansteckende Atemwegserkrankung unbekannter Ursache aufgetreten (Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom = SARS). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat eine internationale Warnung herausgegeben und dazu aufgefordert, Verdachtsfälle dieser Erkrankung weltweit zu erfassen.

Das Robert Koch-Institut hat den zuständigen Behörden der Bundesländer Empfehlungen und Hilfsmittel zur Verfügung gestellt, die ein frühzeitiges Erkennen entsprechender Verdachtsfälle ermöglichen und eine eventuelle Weiterverbreitung der Erkrankung verhindern sollen. Die Empfehlungen des Robert Koch-Instituts lauten im Einzelnen:

- ▶ Ärzte und Krankenhäuser sind aufgerufen, Verdachtsfälle von SARS umgehend den örtlichen Gesundheitsämtern zu melden, welche ggf. über die Notrufzentralen jederzeit erreichbar sind.
- ▶ Den Gesundheitsämtern wurden spezielle Erhebungsinstrumente zur Verfügung gestellt, mit denen Verdachtsfälle unverzüglich und systematisch an die Landesstellen und an das RKI übermittelt werden können.
- ▶ Luftfahrzeugführer sollen gemäß der WHO-Warnung möglichst frühzeitig vor Ankunft die örtlichen Gesundheitsbehörden des Zielortes verständigen, wenn sich an Bord Personen befinden, die der internationalen Falldefinition für SARS entsprechen.
- ▶ Für Passagiere und andere Personen, die engen Kontakt zu der an SARS erkrankten Person hatten, wurden Maßnahmen zum Infektionsschutz empfohlen, die der jeweiligen Infektionsgefahr und dem aktuellen Kenntnisstand angepasst werden.
- ▶ Die Personen, bei denen Verdacht auf SARS besteht, sollen bei Ankunft am Flughafen medizinisch untersucht und ggf. einer spezialisierten

Behandlung und Isolation zugeführt werden, wenn dies erforderlich ist.

- ▶ Den Krankenhäusern und dem medizinischen Personal, die SARS-Patienten betreuen, wurden die notwendigen hygienischen Maßnahmen zum Infektionsschutz und zur Desinfektion empfohlen.
- ▶ Informationsschriften für Passagiere werden den Flughäfen und Gesundheitsämtern in Kürze zur Verfügung gestellt.
- ▶ Empfehlungen zur Vorgehensweise für die Flugärztlichen Dienste werden ebenfalls in Kürze zur Verfügung gestellt

Das Robert Koch-Institut bietet unter www.rki.de weitere Informationen an.

Information: Robert Koch-Institut