

# Streptokokken in der Geburtshilfe

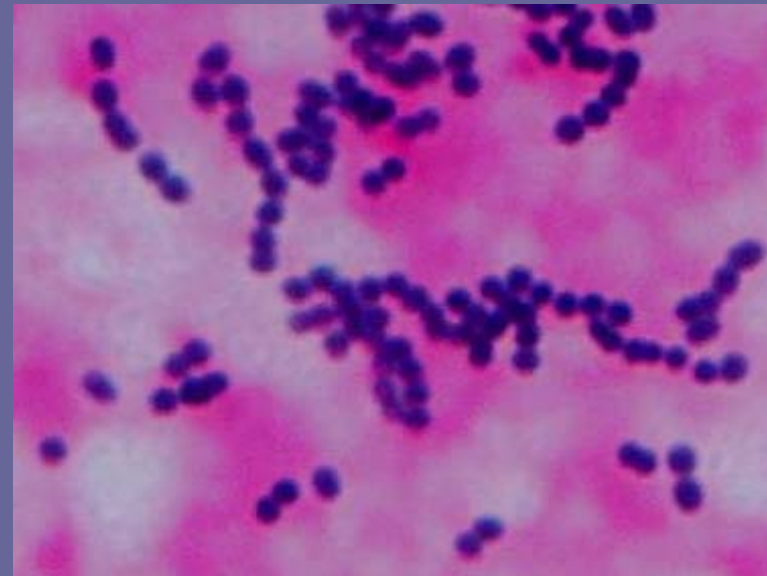
Weiter- und Fortbildungssymposium  
Molekulare Diagnostik  
3.- 4. März 2010

Dr. med. Claudia Grawe  
Klinik für Geburtshilfe, USZ

# Streptokokken

*Domäne:* Bakterien  
*Abteilung:* Firmicutes  
*Klasse:* Bacilli  
*Ordnung:* Lactobacillales  
*Familie:* Streptococcaceae  
*Gattung:* ***Streptococcus***

Viele Arten → ***S.agalactiae***



# Streptokokken der Gruppe B

- Erreger : Grampositive Diplokokken, der Lancefield-Gruppe B
- Bei Kolonisierung auf Schafsblutagar wird die Typische Beta-Hämolyse erkennbar
- Serologisch werden versch. Typen der B-Streptokokken unterschieden. Ihnen gemeinsam ist das hitze- und säurestabile gruppenspezifische Antigen B
- Typenspezifität wird durch Polysaccharide der äusseren Zellwand bestimmt, die die Serotypen I, II und III definieren

# Allgemeines

- Bis zum Beginn der 1960er- Jahre als harmloser Saprophyt
- Seit 1970er-Jahre als häufigster Erreger der Neugeboreneninfektion, verursacht durch vertikale Transmission bei mütterlicher Kolonisation
- Systemische Infektion mit Bakterium *Streptococcus agalactiae* der Serogruppe B (**Group B streptococcus = GBS**) als häufigste Ursache für erhöhte Morbidität und Mortalität bei Neugeborenen
- 2 Formen: Frühform „early onset“ und Späterkrankung „late onset“

# GBS-Trägertum

- Streptococcus agalactiae der Serogruppe B (**Group B streptococcus = GBS**) gehören zur Darmflora des Menschen
- 10-30% der Schwangeren sind vaginal oder rektal kolonisiert  
*Regan et al. Obstet Gynecol 1991*
- In der Regel asymptomatisch
- Kolonisation kann transient, chronisch oder intermittierend sein  
→ Ist die Mutter während Geburt mit GBS kolonisiert?

# Transmission

- Über Schmierinfektion beim Erwachsenen
- Im Geburtskanal bzw schon pränatal beim Neugeborenen
- Neugeborene können sich bei erhaltenem Amnion infizieren
- Infektion des Neugeborenen im Geburtskanal ist von der Kolonisation der Mutter abhängig;  
Übertragungsrate bei 50-60%  
Erkrankungsrisiko bei Termingeborenen 0,5-1%,  
bei Frühgeborenen bis zu 100%

# Häufigkeit der Infektion und Zeitpunkt des Auftretens nach Geburt

- Infektion mit Inzidenz von 1/1000 Lebendgeborenen
- Frühe (early onset) und späte (late onset) Form
- Grossteil der Infektionen „early onset diseases“
- „early onset“ tritt innerhalb der ersten Lebenswoche auf und davon mehr als 90% am 1. Lebenstag
- „late onset“ zwischen 7. und 90. Lebenstag

# Klinik

- Gefährdet ist primär das Neugeborene, nicht die Mutter
- B-Streptokokken müssen beim Neugeborenen zuerst die Schleimhautbarriere durchdringen
- Kein B-Streptokokken- spezifisches Leitsymptom

# Klinik „early onset“

- Neugeborenes infiziert sich im Geburtskanal
- Rasch progrediente Erkrankung unmittelbar nach Geburt beginnend
- Fieber, Atemstörungen, Perfusionsstörungen, Tachykardie als Frühzeichen einer Sepsis
- Ohne Therapie → respiratorische Insuffizienz, septische Schock, Verbrauchskoagulopathie
- Hämatogene Absiedelung bei verzögertem Therapiebeginn führt zu Osteomyelitis, septischer Arthritis, Meningitis
- Insgesamt hohe Letalität bis zu 10-30% bei Frühgeburten

# Klinik „late onset“

- Einsetzen 1-6 Wochen nach der Geburt
- Fieber, Trinkschwäche, Unruhe, Berührungsempfindlichkeit werden zu Hause häufig fehlgedeutet und führen in eine Meningitis
- Oft foudroyanter Verlauf
- Letalität mindestens 25%

# Folgen einer B-Streptokokkeninfektion

Für Erwachsene:

- Meningitis, Pneumonie, Pyelonephritis, Infektionen des Urogenitaltraktes, Sepsis, Endomyometritis → Adnexitis

In der Perinatalzeit:

- Septischer Abort, Frühgeburt begünstigt durch Amnioninfektsyndrom

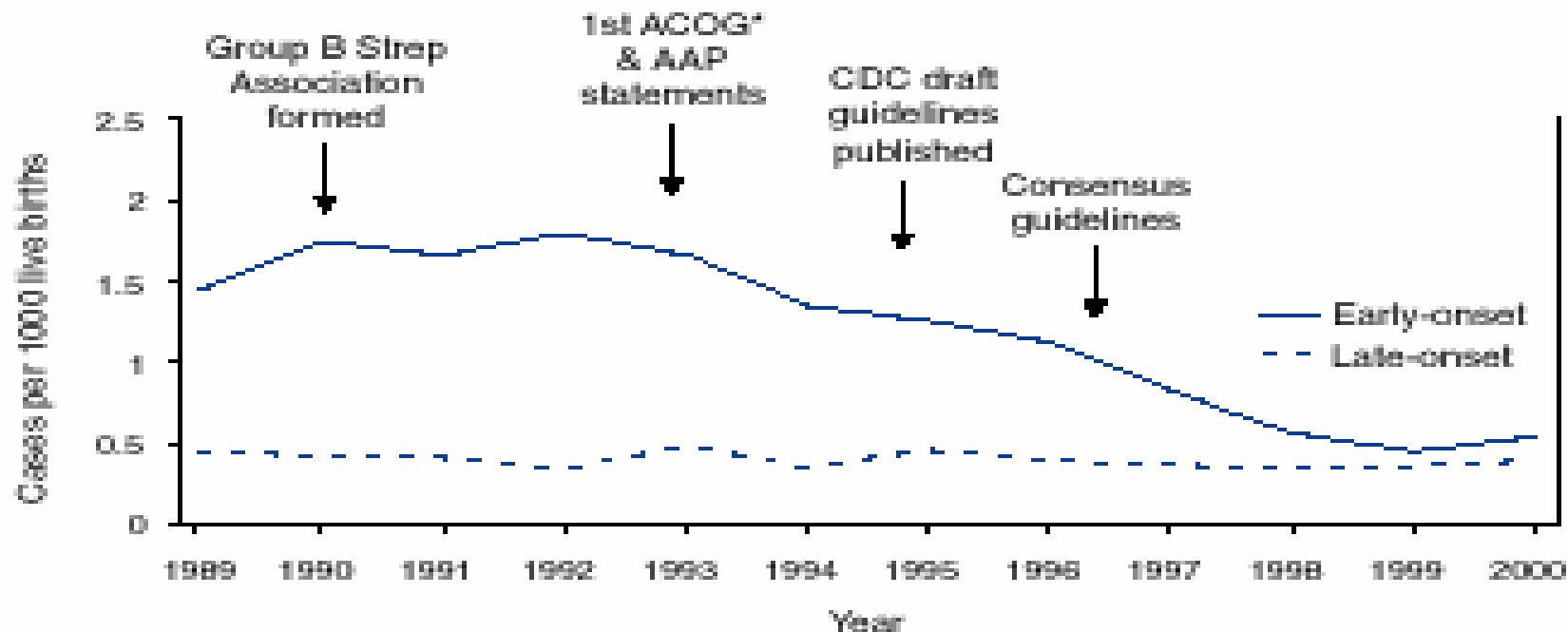
Für das Neugeborene:

- „Early onset“ und „late onset“

# Präventionsempfehlungen

- Intrapartale Antibiotikaprofylaxe kann Inzidenz der early onset-GBS-Sepsis reduzieren bis zu 85%, hat jedoch keinen Einfluss auf late onset GBS-Sepsis
- Durch Screening aller Schwangeren und Einsatz einer intrapartalen Antibiotika-Prophylaxe Senkung der Inzidenz der early onset in USA von 1,8 (1990) auf 0.31/ 1000 Lebendgeburten (2003)
- Inzidenz der late-onset blieb konstant mit 0,3/ 1000 Lebendgeburten

**FIGURE 1. Incidence of early- and late-onset invasive group B streptococcal disease—selected Active Bacterial Core surveillance areas, 1989–2000, and activities for prevention of group B streptococcal disease**



\* ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; AAP, American Academy of Pediatrics. **Source:** Adapted from CDC. Early-onset group B streptococcal disease, United States, 1998–1999. *MMWR* 2000;49:793–6; and Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15–20.

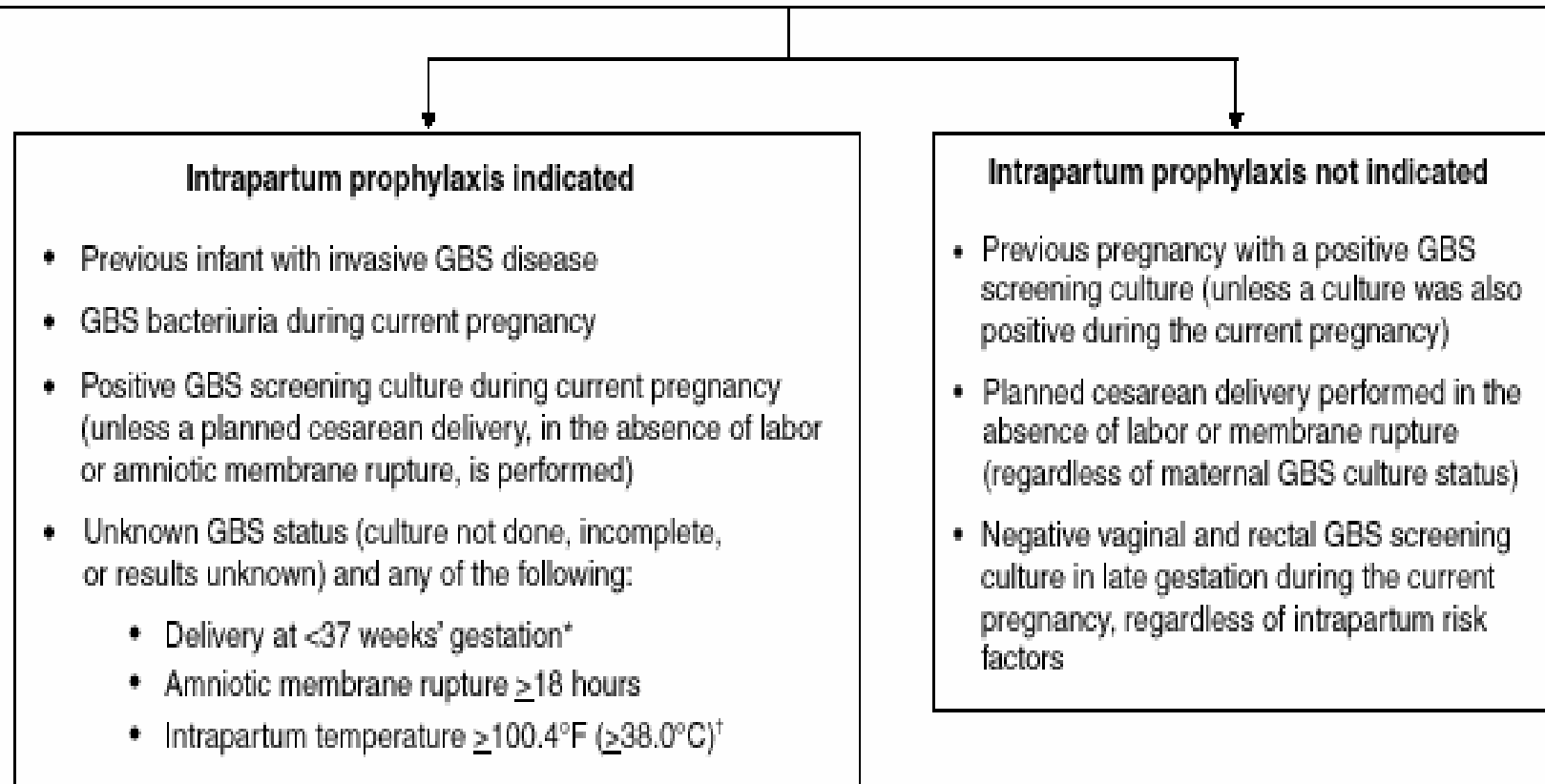
# *Effect of the interval between antenatal and intrapartum cultures on test performance*

*Yancey et al. Obstet Gynecol 1996;88:811-5*

Wochen vor Geburt	PPV	NPV
1	100%	98%
2	91%	96%
3	88%	97%
4	87%	97%
5	88%	95%
>6	43%	88%
total	87%	96%

**FIGURE 2. Indications for intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent perinatal GBS disease under a universal prenatal screening strategy based on combined vaginal and rectal cultures collected at 35–37 weeks' gestation from all pregnant women**

Vaginal and rectal GBS screening cultures at 35–37 weeks' gestation for **ALL** pregnant women (unless patient had GBS bacteriuria during the current pregnancy or a previous infant with invasive GBS disease)



\* If onset of labor or rupture of amniotic membranes occurs at <37 weeks' gestation and there is a significant risk for preterm delivery (as assessed by the clinician), a suggested algorithm for GBS prophylaxis management is provided (Figure 3).

<sup>†</sup> If amnionitis is suspected, broad-spectrum antibiotic therapy that includes an agent known to be active against GBS should replace GBS prophylaxis.

# Wann kein GBS Screening?

- GBS Bakteriurie in der aktuellen Schwangerschaft  
(ausgeprägte Kolonisierung mit GBS und erhöhtes Risiko für Kind mit early onset disease)
  - Geschwisterkind mit GBS Infektion
- Intrapartale antibiotische Prophylaxe sowieso indiziert

# Screening in der SS

- Routinemässiges Screening in der SS verhindert mehr Erkrankungsfälle als Risikofaktoren-basierter Ansatz

*Schrag Sj et al. N Engl J Med, 2002*

- Ausserdem sind bei 40-50% der Fälle mit early onset GBS-Sepsis keine Risikofaktoren vorhanden
- Risiko einer „early onset disease“ ist 25mal höher bei einer besiedelten Patientin

→ **Screening ca. in der 35-37. SSW**

# Subpartales Screening?

- Die Schwangere, welche in der 36. SSW noch einen negativen Abstrich aufweist, kann sich präpartal bis zur Entbindung neu kolonisieren (oder der GBS-Infekt verschwindet)
- 70% der Gebärenden im USZ werden während der SS auswärts betreut → oft GBS- Status unbekannt zum Zeitpunkt der Geburt
- Bis 2007 keine ausreichend zuverlässigen Schnelltests zur Verfügung, entweder zu langsam, zu ungenau, zu wenig sensitiv oder zu umständlich

# Test für GBS mittels PCR

- Seit 2007 GeneXpert real-time PCR Gerät und der Xpert GBS Assay von Firma Cepheid auf dem Markt
- DNA-Test zum Nachweis von GBS direkt aus vaginalen/ rektalen Abstrichen
- PCR-Methode, welche das cfb-Gen amplifiziert, ohne vorausgehende Inkubation in selektiven Anreicherungen
- In ca. 75 Minuten ein Ergebnis
- Sensitivität laut Hersteller 94,6%

# Widersprüchliche Daten der PCR-Untersuchung

- Sensitivität von 97%, Spezifität von 100%

*Bergeron et al. N Engl J Med 2000*

- Sensitivität von 94%, Spezifität von 95,9%

*Davies et al. Multicenter study. CID 2004*

*Schrag et al. Clin Infect Dis 2004*

- Sensitivität der PCR-Untersuchung höher verglichen mit bisheriger Kulturuntersuchung (95,8% vs 83.3%)

*Gavino et al. Am J Obstet. Gynecol. 2007*

# Widersprüchliche Daten der PCR-Untersuchung

- PCR- Methode nicht genügend sensitiv mit Sensitivität von 86,6% und Spezifität von 95,2%, falsch negative Rate von 13,2%

*Atkins et al. Obstetrics and Gynecology 2006*

- Die PCR kann ohne weitere Optimierung der DNA-Extraktions-Methode die bisherige konventionelle Kulturuntersuchung nicht ersetzen

*Chan et al. J Obstet Gynaecol. 2006*

- PCR-Test zeigte hohe Sensitivität 90,7% und Spezifität 97,6% vergleichbar mit Screening Methode bei 35-37 SSW

*Money et al. J Obstetrics Gynecol Can. 2008*

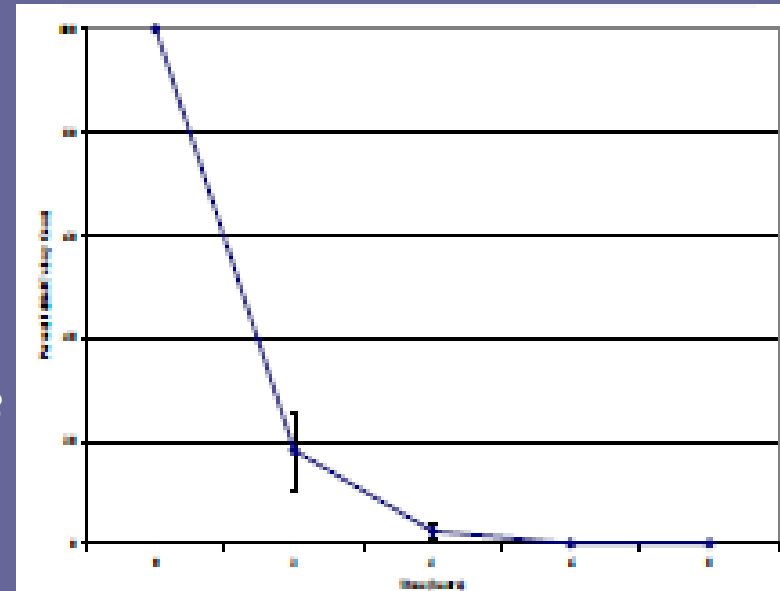
# Einsatz von Antibiotika nach CDC, ACOG und AAP

- Penizillin G als First Line
- Bei fehlender Verfügbarkeit: Ampizillin
- Bei Penizillinallergie und niedrigem Risiko für Anaphylaxie
  - Cefazolin 2g i.v.. Danach 1g alle 8 h i.v.
- Bei Penizillinallergie und hohem Risiko für Anaphylaxie
  - Falls keine Resistenz: Clindamycin oder Erythromycin
  - Falls Resistent auf Clindamycin oder Erythromycin:  
Vancomycin

# Antibiotische Prophylaxe: Wann?

- Verabreichung mind. 4 Stunden vor Geburt
- Idealerweise 2 Dosen vor Geburt
- Antibiotikagabe kann gestoppt werden nach Abnabelung, ausser bei mütterlicher Indikation zur Weiterführung

*McNanley et al. Am J Obstet Gynecol 2007; 197:583*



# Management bei Frühgeburt: eine Herausforderung

- Höheres Risiko auf GBS Infektion
- GBS Status der Mutter häufig (noch) nicht bekannt
- Kontraktionen oder vorzeitiger Blasensprung: Amnioninfekt?
- Risiko der Resistenzbildung unter (längerer) antibiotischer Therapie

# Antibiotische Prophylaxe: Nebenwirkungen?

- allergische oder anaphylaktische Reaktion?  
Selten
- GBS Resistenz?  
Penicillin-Resistenz nicht beschrieben  
Zunehmende Resistenz auf Clindamycin und  
Erythromycin
- Höhere Inzidenz von Frühsepsis mit gram-negativen Bakterien?

*Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis*

*Moore et al. Lancet Infect Dis 2003*

- Evidente Abnahme der Inzidenz der GBS early onset Infektionen
- Zunahme der Inzidenz der early-onset Infektionen mit non-GBS oder resistenten Bakterien nur in der Gruppe „preterm, low-birthweight or very-low-birthweight“

# Management des Neugeborenen

- 80-85% der Early-onset GBS Sepsis symptomatisch in den ersten 6 Lebensstunden
- Weitere 10% in den nächsten 18 Stunden
- Die intrapartale antibiotische Prophylaxe hat keinen Einfluss auf das Spektrum nach dem Zeitpunkt der ersten klinischen Symptome
- Intrapartale antibiotische Prophylaxe: nachgewiesen als sehr effektiv

# Schlussfolgerungen

- Die intrapartale antibiotische Prophylaxe ist sehr effektiv (Penicillin!), soll aber nicht unnötig eingesetzt werden
- Screening der Schwangeren 35. – 37. SSW
- Management bei Frühgeburt bleibt eine Herausforderung:  
Cave Zunahme Infektionen non- GBS oder resistenten Bakterien