

# 119 Fetale und neonatale Infektionen

## 119.1 Allgemeines

Infektionen gehören postnatal zu den häufigsten Erkrankungen. Neu- und Frühgeborene werden – in normalerweise sterilem Milieu intrauterin heranwachsend – nach der Geburt von einer Vielzahl bakterieller, viraler und mykotischer Erreger besiedelt, die potenziell infektiös sind. Gleichzeitig ist das Immunsystem des Neugeborenen und besonders des Frühgeborenen verglichen zu dem älteren Kinder nicht voll ausgebildet (z. B. fehlendes immunologisches Gedächtnis der T-Zellen, geringere Antikörperproduktion gegen bakt. Polysaccharide, verminderte Komplementspiegel, geringere Anzahl von Neutrophilen mit geringerer Chemotaxis etc.). Diese Defizite werden nur teilweise durch übertragene mütterliche Antikörper ausgeglichen, deren Übertragung zudem erst in der späteren Schwangerschaft beginnt. Frühgeborene und Feten haben zusätzlich also einen reduzierten Schutz durch Immunglobuline. Wird ein Früh- oder Neugeborenes intensivmedizinisch versorgt, so werden zusätzlich mechanische Barrieren durchbrochen und es bestehen sämtliche Risiken nosokomialer Infektionen eines Intensivpatienten (Intubation mit Beatmung, invasive Katheter etc.); als weiterer Risikofaktor kommt die extrem dünne, verletzbare Haut hinzu. Diese nur cursorisch angerissenen Umstände erklären, warum Infektionen bei Früh- und Neugeborenen, aber auch bei Feten zu den häufigsten Erkrankungen zählen und das Risiko letaler Verläufe erhöhen.

## 119.2 Klinisches Bild

Die Symptomatik von Infektionen bei Neu- und Frühgeborenen ist außerordentlich vielfältig (► Tab. 119.3), sodass in praxi bei jeglicher Abweichung von der Norm mit einer Infektion gerechnet werden muss. Ein wesentliches Problem in der Differenzialdiagnose zu nichtinfektiösen Erkrankungen ist, dass das normale Leitsymptom einer Infektion, Fieber, bei Feten wie Früh- und Neugeborenen in der Regel fehlt, bzw. maskiert ist (kalte Extremitäten bei leicht erhöhter Kerntemperatur, Tachykardie bei Feten).

Bei Feten schließt die Symptomatik von Infektionen jegliche Fehlbildung mit ein (siehe jeweilige Erregerkapitel). Es gilt das Prinzip, dass Infektio-

nen bei Feten/Embryonen in der Regel zu umso schwerwiegenderen Fehlbildungen führen, je früher sie in der Schwangerschaft auftreten. Röteln in der Frühschwangerschaft verursachen das Röteln-embryopathiesyndrom (Gregg-Syndrom), in der Spätschwangerschaft dagegen eine relativ unspezifische Hepatitis mit Thrombozytopenie. Eine Toxoplasmose in der Frühschwangerschaft führt zur typischen Trias Enzephalitis, Chorioretinitis und Hepatitis, eine fetale Infektion in der Spätschwangerschaft ist u. U. anfangs asymptomatisch (S. 562). Eine Ausnahme von diesem Prinzip sind Varizellen oder Herpes-simplex-Infektionen, die bei mütterlicher Infektion peripartal zu schwersten Varizellen (S. 604) bzw. Herpes simplex (S. 325) bei Neugeborenen führen können.

## 119.3 Ätiologie

Fetale Infektionen werden in der Regel von zu meist Viren (z. B. CMV, Parvoviren, Röteln) seltener von Plasmodien (z. B. Toxoplasmose) und heute extrem selten von Bakterien (Syphilis, Tuberkulose) oder Pilzen verursacht (siehe jeweils die Erregerkapitel).

Bei Infektionen von Neu- und Frühgeborenen stehen Bakterien (Streptokokken der Gruppe B, Staphylokokken und gramnegative Erreger wie *E. coli*) im Vordergrund. Bei nosokomialen Infektion während der intensivmedizinischen Versorgung ist besonders bei Frühgeborenen neben typischen grampositiven (z. B. koagulasenegative Staphylokokken) und gramnegativen Erregern (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*) auch mit Pilzinfektionen – vorwiegend durch *Candida* spp. (S. 200) – zu rechnen. Virale Infektionen – Ausnahme nosokomiale Rotavirusinfektionen (S. 495) – sind dagegen selten.

## 119.4 Epidemiologie

Fetale Infektionen werden in aller Regel hämatogen bei Erkrankung der Mutter übertragen. Eine ascendierende Infektion aus der Vagina ist die große Ausnahme und kann z. B. bei einer genitalen Herpes-simplex-Infektion einer Schwangeren vorkommen. Die Häufigkeit fetaler Infektionen ist statistisch nicht erfasst. Nur zu einzelnen Erregern gibt es z. T. länderspezifische Angaben – z. B. To-

xoplasrose (S.561) –, die aber aufgrund populationsbedingter Unterschiede nicht ohne weiteres auf andere Länder übertragbar sind.

Die Infektionsrate bei Neu- und Frühgeborenen hängt entscheidend von der Gestationswoche ab. Bei Neugeborenen ist sie für einzelne Erreger gut untersucht und liegt für GBS-Infektionen z.B. bei unter 0,5% abhängig von der untersuchten Population und präventiven Maßnahmen. Bei Frühgeborenen steigt sie – erregerunabhängig – exponentiell mit sinkender Gestationswoche an und liegt bei sehr unreifen Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit bei nahezu 100%, da die meisten Frühgeburten durch ein Amnioninfektionssyndrom der Mutter ausgelöst werden. Das Risiko nosokomialer Infektionen in der Intensivversorgung lässt dann die Infektionsrate bei sehr unreifen Frühgeborenen noch weiter ansteigen.

entsprechen einer durch Zytokine (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 u. a.) getriggerten systemischen Entzündungsreaktion (SIRS: systemisches inflammatorisches Response-Syndrom). Zytokine werden aber als Reaktion auf eine Vielzahl von verschiedenen Noxen – so z.B. Operationen, Geburtstraumata, Impfungen, etc. – ausgeschüttet. Deshalb sind die klinischen Symptome einer Infektion besonders anfänglich sehr unspezifisch.

Von einem SIRS beim Neu- und Frühgeborenen spricht man (in Anlehnung an das Surveillance System nosokomialer Infektionen für Frühgeborene auf Intensivstationen – NeoKISS), wenn die in ► Tab. 119.1 aufgeführten klinischen Kriterien erfüllt sind.

Ein SIRS infolge einer Infektion erfüllt die Diagnosekriterien einer Sepsis. Ist bei einem Neugeborenen mit den klinischen Symptomen eines SIRS der Erregernachweis in der Blutkultur möglich, spricht man von einer kulturgesicherten Sepsis.

Bestehen zusätzlich andere, auf eine infektionsbedingte Ursache der systemischen Entzündungsreaktion hinweisende Befunde, wie pneumonische Infiltrate in der Röntgenaufnahme des Thorax oder typische Veränderungen im Urin, oder können bei Nachweis von erhöhten Entzündungsparametern im Blut diese nicht anders plausibel erklärt werden, spricht man von einer klinischen Sepsis (ggf. Sepsis im Rahmen einer Pneumonie bzw. Urosepsis etc.).



**Koordinator**

R. Roos

**Mitarbeiter:**

R. Berner

## 119.5 Neonatale bakterielle Infektionen

### 119.5.1 Definitionen, Risikofaktoren und klinisches Bild

Die Symptome einer invasiven bakteriellen Infektionskrankheit bzw. einer Sepsis des Neugeborenen

Tab. 119.1 Klinische Kriterien für ein SIRS in Anlehnung an Neo-KISS.

Kriterien	Grenzwerte
Körpertemperatur	< 36,5 °C oder > 38,0 °C oder Temperaturinstabilität
Herzfrequenz	> 200/min oder neu oder vermehrte Bradykardien < 80/min
Rekapillarisierungszeit	> 2 s
Atemfrequenz	> 60/min oder neu oder vermehrte Apnoen oder neue Beatmungspflichtigkeit
metabolische Azidose	BE < -10 mVal
Hyperglykämie	> 140 mg/dl

Quelle: www.nrz-hygiene.de abgerufen Oktober 2012

Gemäß NeoKISS müssen für ein SIRS mindestens 2 dieser klinischen Kriterien erfüllt sein.

Die gewählten Grenzwerte dienen einer einheitlichen Definition, während das SIRS ein Kontinuum darstellt, das beispielsweise natürlich nicht

erst bei einer Herzfrequenz von > 200/min beginnt. Andere Arbeitsgruppen verwenden andere Grenzwerte und Kriterien zur Definition des SIRS beim Neugeborenen, Kind oder Erwachsenen. Die Kriterien sind nicht dazu gedacht, die Entscheidung für oder gegen eine antibiotische Therapie zu leiten.

Auf eine bakterielle Infektionskrankheit bei Neu- und Frühgeborenen können einerseits Risikofaktoren aus der Geburtsanamnese sowie dem bisherigen klinischen Verlauf und andererseits klinische Zeichen beim Kind hinweisen.

Zur Eingrenzung von Risikofaktoren (wie auch zur Eingrenzung des Erregerspektrums, s. u.) ist es sinnvoll, die bakteriellen Infektionen des Neugeborenen anhand des Alters bei Beginn zu unterteilen in solche, die sich in den ersten 3 Lebenstagen manifestieren (frühe Neugeboreneninfektion, „early onset sepsis“), und spätere Manifestationen. Letztere sollten noch einmal unterteilt werden in im Krankenhaus erworbene Infektionen (nosokomiale Infektion) und solche sich nach dem 3. Lebenstag manifestierenden Infektionen, die zu Hause beginnen (späte Neugeboreneninfektion, „late onset sepsis“). Der Sprachgebrauch ist hier oft falsch, so werden manchmal auch nosokomiale Infektionen als späte Neugeboreneninfektionen bezeichnet.

Zu den anamnestischen **Risikofaktoreneiner frühen Neugeboreneninfektion** gehören eine pathologische mikrobiologische Besiedlung des mütterlichen Geburtskanals und/oder klinische Zei-

chen eines Amnioninfektionssyndroms bei der Mutter.

Wichtiger Risikofaktor ist die Besiedlung mit Streptokokken der Gruppe B (*S. agalactiae*). Aber auch andere Abstrichbefunde wie z. B. der Nachweis einer vaginalen Mykose erhöhen das Infektionsrisiko des Kindes, da Keime aus dem Geburtskanal bei vaginaler Entbindung in bis zu 80% auf das Kind übertragen werden.

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist das Amnioninfektionssyndrom (engl.: chorioamnionitis) mit Symptomen wie: Fieber der Mutter > 38 °C (bzw. bei Periduralanästhesie > 38,5 °C), druckschmerzhafter Uterus, übel riechendes Fruchtwasser, erhöhte mütterliches CRP > 20 mg/l, mütterliche Leukozytose und (u. a. als Folge des Fiebers der Mutter) eine anhaltende fetale Tachykardie (> 180/min oder > 160/min über mindestens 2 h) im Kardiotokogramm (CTG).

Weiter kann jede vorzeitige Wehentätigkeit bzw. jede spontane Frühgeburtsbestrebung ein Hinweis auf eine Infektion der Fruchthöhle und damit auch des Kindes sein. Bereits ein vorzeitiger Blasensprung > 18 Stundenvor Beginn einer regelmäßigen Wehentätigkeit erhöht das Risiko einer Infektion des Amnions.

In ► Tab. 119.2 sind die Risikofaktoren für eine frühe Neugeboreneninfektion sowie die mit diesen Risikofaktoren assoziierte Erhöhung der Erkrankungswahrscheinlichkeit als Odds-Ratios dargestellt.

Tab. 119.2 Risikofaktoren für die frühe Infektion mit Gruppe-B-Streptokokken (GBS, *S. agalactiae*) beim Neugeborenen nach Benitz et al. 1999.

Risikofaktor	Odds-Ratio	Anteil an allen frühen Infektionen mit GBS
<b>Vaginalabstrich bei Geburt</b>		
GBS-	1,00	2,7 %
GBS + geringe Keimdichte	97,1	13,2 %
GBS + hohe Keimdichte	247	83,9 %
alle GBS +	204	97,3 %
<b>Rektovaginalabstrich mit 36 SSW</b>		
GBS-	1,00	6,5 %
GBS +	26,7	58 %
<b>Frühgeburlichkeit</b>		
≥ 37 SSW	1,00	64,5 %
< 37 SSW	4,83	35,5 %
< 28 SSW	21,7	11,9 %
<b>Intervall Blasensprung bis Geburt</b>		
≤ 18 h	1,00	49,3 %
> 18 h	7,28	50,7 %

Tab. 119.2 Fortsetzung

Risikofaktor	Odds-Ratio	Anteil an allen frühen Infektionen mit GBS
<b>Fieber unter Geburt</b>		
≤ 37,5 °C	1,00	80,4%
> 37,5 °C	4,05	19,6%
<b>Fieber, Geburt &lt; 37 SSW, Geburt &gt; 18h nach BS</b>		
kein Risikofaktor liegt vor	1,00	33,5%
ein oder mehrere Risikofaktor(en) liegt/liegen vor	9,74	66,5%
Odds-Ratio (Chancenverhältnis): wenn mit Risikofaktor die Chance 1:10, ohne Risikofaktor die Chance 1:100 beträgt, so ist die Odds-Ratio für den Risikofaktor 10.		

Die Zahlen beruhen auf amerikanischen Kollektiven. Mangels zuverlässiger Daten konnten keine Odds-Ratios für die Risikofaktoren GBS-Bakteriurie, Geschwisterkind mit GBS und vorzeitigem Blasensprung (BS) vor 37 SSW berechnet werden. Die Autoren schätzen das mit diesen Risikofaktoren verbundene Risiko aber als „hoch“ ein.

**Risikofaktoren für eine nosokomiale Infektion** sind neben einem geringen Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht alle Faktoren, die zur dichten Besiedlung des Neu- und besonders des Frühgeborenen mit pathogenen Keimen führen. In 90% der Fälle kann der auslösende Keim bereits vor Erkrankung in der Standortflora des Kindes in hoher Keimzahl nachgewiesen werden. Die Übertragung der Keime erfolgt vorwiegend über die Hände des Personals. Daher ist eine unzureichende Händehygiene von Personal oder Eltern der Hauptrisikofaktor. Auch organisatorische Mängel, wie fehlende Pflege- und Behandlungsstandards und Personalmangel erhöhen das Risiko. Eine (zu lange dauernde) antibiotische Therapie, die intratracheale Beatmung, seltener CPAP, parenterale Ernährung, insbesondere mit Fettemulsionen und zentralen Venenkathetern, und periphere Infusionszugänge sind ebenso von Bedeutung.

Faktoren, die eine zu Hause beginnende späte Neugeboreneninfektion begünstigen, sind bisher nicht hinreichend bekannt. Es ist bemerkenswert, dass die peripartale Antibiotikaphylaxe, die zu einem eindrucksvollen Rückgang der durch *S. agalactiae* verursachten frühen Neugeboreneninfek-

tionen führte, die Häufigkeit später GBS-Neugeboreneninfektionen nicht beeinflusst.

Zu den **klinischen Zeichen**, die auf eine Infektion des Neu- und Frühgeborenen hinweisen, gehören neben einem reduzierten Allgemeinzustand (der z. B. in dem undifferenzierten Eindruck „das Kind sieht nicht gut aus“ oder „das Kind gefällt mir heute gar nicht“ zum Ausdruck kommt) vor allem Störungen der Perfusion und der Atmung. Blässe, marmoriertes oder gar gräuliches Hautkolorit und verlängerte Rekapillarierungszeit (> 3 s) sind Ausdruck der gestörten Hautperfusion als Folge einer septisch bedingten Kreislaufzentralisation. Dyspnoe (also Einziehungen, Stöhnen und Nasenflügeln) sowie eine beschleunigte Atmung sind in ca. 90% Initialzeichen einer Sepsis oder Pneumonie. Bevor bei einem *reifen* Neugeborenen die Diagnose eines Atemnotsyndroms anderer Ursache gestellt wird, muss daher immer erst eine bakterielle Infektion ausgeschlossen werden.

Bei Neugeborenen mit systemischen Infektionskrankheiten kann Fieber bis 39 °C (und höher) gemessen werden. Besonders bei Frühgeborenen, aber auch bei Reifgeborenen findet man dagegen eher eine auffällige Temperaturlabilität (Fieber oder Untertemperatur) oder eine Temperaturdifferenz von > 2 °C zwischen der rektal und der an der Haut gemessenen Temperatur.

Im Übrigen sind die in ► Tab. 119.3 aufgeführten Symptome hinweisend auf eine Infektionskrankheit eines Neu- oder Frühgeborenen.

Tab. 119.3 Klinische Hinweise auf systemische bakterielle Infektionskrankheit bei Neugeborenen.

Kriterium	Symptome
Anamnese	vorzeitige Wehen, Fieber der Mutter unter Geburt > 38,0 °C, CRP der Mutter > 20 g/l, Leukozytose der Mutter, stinkendes Fruchtwasser, Blasensprung mehr als 18 h vor Geburt, fötale Tachykardie intratracheale Beatmung, parenterale Ernährung mit Fettemulsion, zentrale Venenkatheter

Tab. 119.3 Fortsetzung

Kriterium	Symptome
Allgemeinzustand	„das Kind sieht nicht gut aus“, „das Kind gefällt mir heute gar nicht“, Trinkschwäche Hypothermie oder Fieber, Anstieg der zentralperipheren Temperaturdifferenz, Berührungsempfindlichkeit
Herz, Kreislauf	sehr typisch ist eine Tachykardie um 180/min, Brachykardie, Blässe, Zentralisation mit schlechter Hautperfusion, Rekapillarierungszeit > 3 s, arterielle Hypotonie
Atmung	thorakale Einziehungen, Stöhnen, Apnoe, Dyspnoe, Tachypnoe; erhöhter Sauerstoffbedarf beim reifen Neugeborenen
Haut, Weichteile	Blässe, Zyanose, Petechien, Pusteln, Abszesse, Omphalitis, Paronychie, Ikterus, Ödeme
Magen-Darm-Trakt	geblähtes Abdomen, Erbrechen, verzögerte Magenentleerung, Obstipation, Diarrhoe, Nahrungsverweigerung, fehlende Darmgeräusche
Stoffwechsel	unerklärte Hyper- und Hypoglykämien, metabolische und respiratorische Azidose, Laktatanstieg, Ikterus, Cholestase
ZNS	Lethargie oder Irritabilität, Muskelhypotonie oder -hypertonie, Berührungsempfindlichkeit, Hyperexzitabilität, Krampfanfälle, gespannte Fontanelle, (vermehrt) Apnoen und Bradykardien

Abgesehen von eindeutig infektiös bedingten Hauteffloreszenzen wie Pusteln, Abszessen oder Omphalitis, beweist keines der genannten klinischen Symptome eine Infektion. Keines dieser Symptome ist also ein spezifischer, wohl aber ein sensitiver Hinweis auf eine Infektionskrankheit.

Spätsymptome einer bakteriellen Infektionskrankheit können sein: Ikterus (> 10% konjugiertes Bilirubin), Lebervergrößerung, Thrombozytopenie, Petechien und Zeichen einer Verbrauchskoagulopathie. Finalzeichen mit hoher Letalität ist ein manifester septischer Schock mit Blutdruckabfall, blassgrauem marmoriertem Aussehen und metabolischer Azidose.

Neben diesen systemischen Infektionszeichen können natürlich auch Hinweise auf Organinfektionen wie Pneumonie (S. 648), Harnwegsinfektion (S. 780), Osteomyelitis (S. 780), Meningitis (S. 749) wie beim älteren Kind bestehen.

## 119.5.2 Ätiologie

Bei frühen Neugeboreneninfektionen (s. o.) entstammen die verursachenden Keime in der Regel der mütterlichen Rektovaginalflora. Bei der nosokomialen Infektion (s. o.) entstammt der Erreger dagegen der patienteneigenen bakteriellen Besiedlung oder der Hospitalflora.

Das Erregerspektrum der **frühen Neugeboreneninfektion** scheint sich in den letzten Jahren verändert zu haben. Zumindest für sehr kleine Frühgeborene gibt es Hinweise aus den USA, dass nicht mehr  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B (GBS; Synonym: *S. agalactiae*), sondern

*E. coli* mit ca. 40% die häufigsten Auslöser sind. Es folgen mit abnehmender Häufigkeit: GBS, *S. aureus*, Klebsiellen, Enterokokken, Streptokokken (A + C) und *Listeria monocytogenes*. Ob diese Zahlen auch für Reifgeborene zutreffen ist unklar. Der Rückgang der GBS-Infektionen ist am ehesten mit der intrapartalen Antibiotikaprophylaxe (S. 701) bei GBS-besiedelten Schwangeren zu erklären. Verschiedentlich werden auch koagulasenegative Staphylokokken als Infektionserreger genannt, jedoch ist hier die Unterscheidung zwischen Infektionserreger und Kontaminant schwierig. Ca. 2% der Neugeboreneninfektionen sind durch Anaerobier (S. 166), besonders *Bacteroides fragilis*, bedingt. Extrem unreife Frühgeborene (24. – 25. SSW) sind manchmal schon bei Geburt mit Pilzen infiziert. Auch hier ist die Besiedlung der Geburtswege ein besonderer Risikofaktor, da *Candida* in der Mehrzahl der Fälle während einer Spontangeburt auf das Kind übertragen wird.

Wurde die Mutter präpartal längere Zeit mit Antibiotika behandelt, muss auch mit Erregern einer nosokomialen Infektion wie *Klebsiella* spp (auch multiresistente, wie ESBL-bildende Klebsiellen), *Enterobacter* spp. oder *Pseudomonas* spp. gerechnet werden.

Das Erregerspektrum der **nosokomialen Infektion** ist vor allem abhängig von der Besiedlung des Kindes (s. o.). Bei grampositiven Erregern, die prozentual den größten Anteil ausmachen, werden jetzt am häufigsten koagulasenegative Staphylokokken (KNS), allen voran *S. epidermidis* und *S. haemolyticus* nachgewiesen. *S. aureus* (derzeit sehr selten MRSA) wird weniger häufig nachgewie-

sen. Gramnegative Keime, zumeist *Pseudomonas aeruginosa* und Darmbakterien der Gattungen *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Salmonella* treten seltener auf, dann aber meist in Form von Kleinraumepidemien. Im Unterschied zum Erregerspektrum der Frühinfektionen gibt es bei Spätinfektionen erhebliche Unterschiede von Klinik zu Klinik, abhängig vom jeweils angewandten Antibiotikaregime.

Pilzinfektionen, z. B. durch *Candida albicans*, sind zwar selten, müssen aber bei beatmeten und sehr unreifen Frühgeborenen vor allem nach längerer antibiotischer Therapie mit in Betracht gezogen werden.

Bei nicht hospitalisierten Kindern, die von zu Hause aufgenommen werden, kommen als Erreger hauptsächlich Streptokokken der Gruppe B, Pneumokokken und Staphylokokken infrage. Zu bedenken sind Keime einer Urosepsis (S.686).

### 119.5.3 Epidemiologie

Der Verdacht auf eine bakterielle Infektion ist der häufigste Grund für eine stationäre Aufnahme reifer Neugeborenen.

Die **frühe Neugeboreneninfektion** ist eine Erkrankung sowohl des Reifgeborenen (Inzidenz ca. 1/1000 für die blutkulturpositive frühe Neugeborenensepsis) – als auch besonders des Frühgeborenen (Inzidenz ca. 15–19/1000 für die blutkulturpositive Sepsis bei VLBW-Frühgeborenen). Die Inzidenz für eine klinische Neugeborenensepsis liegt je nach Definition um den Faktor von ca. 10–30 höher.

Nach Einführung der intrapartalen Antibiotikaphylaxe fiel in den USA die Inzidenz der Early-onset-Sepsis durch Gruppe-B-Streptokokken von 1,65 auf 0,32 pro 1000 Lebendgeborene. Frühgeborene sind mit 0,73 pro 1000 weiterhin häufiger betroffen als Reifgeborene mit 0,26 pro 1000. In absoluten Zahlen sind jedoch mehr Reifgeborene betroffen.

Die **nosokomiale Sepsis** hingegen ist eine typische Erkrankung des Frühgeborenen. Zahlen des NEO-KISS zeigen, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit abnehmendem Geburtsgewicht und Gestationsalter zunimmt. Ausgehend von der höchsten Inzidenz (hier Fälle pro 1000 Behandlungstage) in der Gruppe der Kinder  $\leq 500$  g mit 6,02 (0,25- und 0,75-Quantil: 0,00 – 12,82), nimmt diese in der Gruppe von 500 g bis unter 1000 g auf 4,48 (1,88 – 7,63) und in der Gruppe 1000 g bis un-

ter 1500 g auf 3,01 (1,56 – 4,90) ab (Berechnungszeitraum 2006 – 2010). Daten aus den USA zeigen, dass 36% aller Kinder unter 1500 g mindestens eine nosokomiale Infektion mit Keimnachweis in der Blutkultur entwickeln.

Die klassische **Late-onset-Sepsis** ist eine Erkrankung, die meist bei Reifgeborenen im Alter von ca. einem Monat auftritt. Sie ist mit einer Inzidenz von 0,3/1000 Neugeborene wesentlich seltener als die anderen Formen der neonatalen Sepsis.

**Folgeerkrankungen.** Ausmaß und Dauer eines SIRS bzw. einer Infektion bestimmen die Prognose (Heilung, Defektheilung oder Tod) eines Neu- oder Frühgeborenen. So besteht insbesondere bei sehr unreifen Frühgeborenen eine Assoziation zwischen einer perinatal oder nosokomial erworbenen Infektion und inflammatorischen Folgeerkrankungen. Chorioamnionitis, frühe sowie nosokomiale bakterielle Infektionen sind assoziiert mit Hirnblutungen, periventrikulärer Leukomalazie, bronchopulmonaler Dysplasie, schlechter neurokognitiver Entwicklung und Zerebralparese. Entsprechend wichtig ist es, eine Infektion als Ursache eines SIRS frühzeitig zu erkennen und zu behandeln und noch besser ganz zu vermeiden.

Die **Inkubationszeit** einer bakteriellen Infektion ist nicht definierbar. Infektionen durch GBS beginnen in der Regel schon intrauterin oder unmittelbar nach der Geburt, ca. 90% manifestieren sich in den ersten 48 Lebensstunden. Perinatale E.-coli-Infektionen manifestieren sich ebenfalls meist bis zum 2. Lebenstag. Im Gegensatz zu GBS-Infektionen, treten E.-coli-Infektionen insbesondere bei Frühgeborenen auch als späte perinatale oder nosokomiale Infektionen in der 2. Hälfte der ersten Lebenswoche auf. Eine klinische Überwachung durch geschultes Personal wird bei reifgeborenen Kindern mit erhöhtem Risiko für eine frühe Neugeboreneninfektion für mindestens 48 Stunden empfohlen.

### 119.5.4 Diagnose

#### Klinisch-chemische Untersuchungen

Ziel von Laboruntersuchungen ist es, die Neu- und Frühgeborenen mit SIRS herauszufinden, die tatsächlich an einer Infektion erkrankt sind, um nur diese antibiotisch zu behandeln und so das Risiko einer Resistenzentwicklung und Selektion (z. B. auch hochresistenter) Keime auf einer Station zu minimieren.

Zu bedenken ist, dass alle gegenwärtig in der Routine verfügbaren Laborparameter (Blutbild, CRP, Procalcitonin, Interleukin 6 oder 8) nicht unterscheiden lassen zwischen einer systemischen Inflammationsreaktion (SIRS) durch eine Infektion oder durch andere „Traumen“, z. B. Operationen, Impfungen, traumatische Geburt etc. Außerdem ist jede Geburt mit einer Inflammationsreaktion verbunden, die zu unspezifischen Veränderungen der o. a. Parameter führen kann. Der Wert der Bestimmung dieser Parameter liegt also vor allem im Ausschluss und nicht im Nachweis einer Infektionskrankheit (unzureichende Spezifität für die Diagnose einer Infektionskrankheit).

Neben unzureichender Spezifität ist aber auch die (insbesondere frühe) Sensitivität dieser Parameter nicht optimal (< 100%), das heißt trotz zunächst unauffällig erscheinender Laborparameter kann in seltenen Einzelfällen dennoch eine Infektion Ursache der Erkrankung des untersuchten Kindes sein. Das schwerkranke (!) Neugeborene sollte demnach sofort antibiotisch behandelt werden, bis nach 24–48 Stunden unauffällige Laborparameter (insbesondere eine normale CRP-Konzentration im Serum) eine Infektion unwahrscheinlich machen.

Folgende Laboruntersuchungen können bei Beginn der Symptomatik und erneut 24–48 Stunden nach Beginn der antibiotischen Therapie empfohlen werden:

- Blutbild mit Differenzialblutbild (I/T-Quotient oder absolute Zahl immaturer neutrophiler Granulozyten), Thrombozytenzahl
- CRP-Konzentration
- IL-6- oder IL-8-Konzentration (nur zu Beginn der Symptomatik)

Als unspezifische Zeichen sind in den ersten Lebenstagen eine Leukozytopenie unter 6,0/nl, Granulozytopenie unter 2,0/nl bzw. eine Leukozytose über 30,0/nl nach Abzug der Erythroblasten Hinweise auf eine bakterielle Infektion. Dabei haben bei eutrophen Neugeborenen Neutrophilenzahlen von < 1,75/nl eine hohe Spezifität für eine bakterielle Infektionskrankheit und sind viel spezifischer als eine Leukozytose > 30,0/nl. Die Leukozytopenie ist allerdings ein wenig sensitives Anzeichen, da sie eher spät im Verlauf einer Sepsis auftritt. Nach dem 5. Lebenstag fallen die Leukozytenzahlen physiologischerweise auf Werte um 5,0–7,0/nl ab.

Diagnostisch hilfreich ist eine Linksverschiebung im Differenzialblutbild. Der früher verwendete I/T-Quotient (I/T: immature/total – unreife/gesamte neutrophile Granulozyten), der ab > 0,2 als erhöht gilt, wurde aus methodischen und stochastischen Gründen verlassen und zunehmend durch die absolute Zahl unreifer neutrophiler Granulozyten („Stabkernige“), wie sie in modernen Zellcountern bestimmt wird, ersetzt (Werte von > 0,5–1,0/nl können auf eine Infektion hinweisen). Spezifität und Sensitivität der Linksverschiebung des Blutbilds sind altersabhängig. So ist eine Linksverschiebung am 1. Tag nach Geburt zwar ein sensibler, aber wenig spezifischer Hinweis auf eine Infektionskrankheit, da diese auch beim nichtinfizierten Neugeborenen auftreten kann.

Eine (insbesondere im Verlauf neu auftretende und nicht durch intrauterine Wachstumsretardierung erklärable) Thrombozytopenie kann Hinweis auf eine bakterielle Infektion – insbesondere aber auch auf eine (viel seltener) systemische Pilzinfektion bei Frühgeborenen – sein.

CRP-Werte über (10–)20 mg/l beim Neugeborenen in den ersten 3 Lebenstagen können bei entsprechender Symptomatik auf eine bakterielle Infektionskrankheit hinweisen. Werte bis 20 mg/l (seltener auch höher) werden in den ersten 48 Lebensstunden auch im Rahmen der postnatalen Inflammationsreaktion auch ohne Infektion beobachtet. Das CRP steigt frühestens 8–12 Stunden nach Beginn der klinischen Symptomatik einer bakteriellen Infektion an (ist also initial wenig sensitiv). Es eignet sich allerdings gut einerseits zum Ausschluss einer Infektionskrankheit (z. B. Werte < 1,0 mg/dl 24–48 Stunden nach Beginn der klinischen Symptomatik) und andererseits zur Therapiekontrolle (abfallende Werte), wobei zu bedenken ist, dass das CRP in den ersten 12–24 Stunden nach Beginn einer effektiven Therapie noch ansteigen kann. Die Spezifität erhöhter CRP-Werte steigt postnatal nach ca. 3 Tagen. Zur Diagnostik nosokomialer Neugeboreneninfektionen findet der Grenzwert 10 mg/l häufig Verwendung.

Andere Indikatoren von Entzündungen (SIRS), z. B. die proinflammatorischen Zytokine TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 oder IL-8 und Stunden später das Prohormon Procalcitonin (PCT) werden im Verlauf einer Sepsis deutlich früher gebildet als das CRP und eignen sich deshalb besser zur Frühdiagnostik eines SIRS gleich welcher Genese. Die Bestimmung von normalen IL-6- oder IL-8-Werten im Plasma kann deswegen als additives Kriterium zum Ausschluss

von Infektionskrankheiten genutzt werden. Allerdings liegt die Spezifität erhöhter Interleukinwerte für die Erfassung einer Infektion allenfalls um 75 %, entsprechend der positiv prädiktive Wert nur bei 50 %. Die Kombination der Konzentrationen eines proinflammatorischen Zytokins und des CRP ergibt eine höhere Sensitivität und Spezifität als die Kombination aus Linksverschiebung (IT-Quotient) und CRP-Konzentration.

Die Procalcitoninkonzentration unterliegt in der ersten Lebenswoche im Rahmen der o. a. postnatalen Inflammationsreaktion großen Schwankungen und ist außerdem vom Gestationsalter abhängig. Es scheint deshalb für die Diagnostik der Neugeboreneninfektion weniger geeignet.

Grundsätzlich ist bei allen Indikatoren eines SIRS (Linksverschiebung, Zytokine, Procalcitonin und CRP) die spezielle perinatale Kinetik zu beachten. Im Rahmen einer offenbar physiologischen Akute-Phase-Reaktion sind alle Inflammationsmarker in den ersten 24 – 36 Stunden nach Geburt vorübergehend erhöht. Dies kann die laborchemische Diagnostik einer frühen Neugeboreneninfektion erschweren. So kann der CRP-Wert im kindlichen Blut bei verzögerter Adaptation (5'Ap-gar unter 8) auch ohne Vorliegen einer Infektion auf das 1,5-Fache, das IL-6 sogar bis 5-fach erhöht sein. Das bedeutet z. B., dass ein CRP von 10 mg/l bei einem klinisch unauffälligen reifen Neugeborenen am 1.–3. Lebenstag in der Regel bedeutungslos ist, während ein CRP von 10 mg/l am 14. Lebenstag eines Frühgeborenen mit den oben angeführten klinischen Zeichen einer Infektion als dringender Hinweis auf eine bakterielle Infektionskrankheit gewertet werden muss (insbesondere, wenn keine offensichtlichen anderen Entzündungsprozesse, wie z. B. eine unmittelbar vorangegangene Operation, vorliegen).

Zur laborchemischen Diagnostik wird der folgende Ablauf empfohlen:

Ein (wiederholt) normaler CRP-Wert (24 – 48 Stunden nach Beginn der klinischen Infektionszeichen) schließt eine bakterielle Infektion mit großer Wahrscheinlichkeit aus und sollte in der Regel (wenn sich auch die klinischen Zeichen zurückgebildet haben) zum konsequenten Absetzen der kalkulierten antibiotischen Behandlung führen.

Weitere unspezifische Hinweise auf eine bakterielle Infektionskrankheit sind Hyperglykämie, metabolische Azidose, seltener auch Hypoglykämie und Hyponatriämie. Die Normalisierung die-

ser Werte ist ein frühzeitiger Hinweis auf eine effektive Therapie.

## Mikrobiologische Untersuchungen

Für die gezielte Behandlung des einzelnen Kindes und zur Wahl der empirischen Antibiotikatherapie sollten alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, den Erreger zu identifizieren. Dafür wird empfohlen, bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt sowie bei klinischen Zeichen eines Amnioninfektionssyndroms (s. o.) einen rektovaginalen Abstrich (bei antibiotischer Therapie der Schwangeren ggfs. wiederholt) durchzuführen.

Beim Neugeborenen finden sich die Keime der mütterlichen Rektovaginalflora noch am ehesten in den Ohrabstrichen oder im Magensaft. Es ist jedoch nur sinnvoll, unmittelbar nach Geburt beim Früh- oder Neugeborenen mit Infektionsverdacht Ohrabstriche oder den Magensaft, bei Beatmung auch Trachealsekret, bakteriologisch zu untersuchen.

Keimnachweise in Haut- und Schleimhautabstrichen belegen nur eine Besiedlung und leisten keinen Beitrag zur Diagnose der Infektion. Sie sind nur in Zusammenhang mit entsprechenden klinischen Zeichen oder pathologischen Laborwerten beim Neugeborenen oder einer Anamnese eines Amnioninfektionssyndroms sinnvoll und erleichtern dann die kalkulierte antibiotische Therapie (s. u.).

Da Neonaten und insbesondere stationär behandelte Frühgeborene zunehmend mit multiresistenten Erregern besiedelt sind, wird vom Robert Koch-Institut ein wöchentliches Screening durch Abstriche vom Nasen-Rachen-Raum (ggfs. Trachealsekret) und der Analregion empfohlen, um zumindest theoretisch frühzeitig eine kalkulierte Infektionstherapie einleiten zu können und eine frühzeitige Erkennung einer Erregertransmission zur Optimierung krankenhaushygienischer Maßnahmen zu gewährleisten. Diese Empfehlung zum mikrobiologischen Screening führt zu erheblichen Kosten und entbehrt bislang den Nachweis, dass dieser Aufwand zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse führt.

Unabdingbar bei Verdacht auf eine Infektion ist es, vor Beginn einer antibiotischen Behandlung eine aerobe und, bei übelriechendem Fruchtwasser, intraabdominalen Infektionen sowie ggf. unter Behandlung mit Probiotika, eine anaerobe Blutkultur anzulegen. Das ideale Verhältnis von Blut zu



Kulturmedium beträgt 1:10. Da dies bei unreifen Frühgeborenen nur selten erreichbar ist, sollte mindestens 1 ml Blut pro Blutkulturflasche abgenommen werden, bzw. spezielle, für Neugeborene geeignete Blutkulturmedien verwendet werden. Idealerweise ist das wirklich in die Flasche gegebene Blutvolumen zu notieren, um ein negatives Ergebnis realistisch zu interpretieren.

Trotz optimaler Abnahme- und Kulturtechniken findet sich nur bei höchstens 20% der aufgrund klinischer Symptome (SIRS) diagnostizierten „Infektionen“ eine positive Blutkultur. Es kann jedoch im Rahmen von operativen oder diagnostischen Eingriffen (z.B. beim trachealen Absaugen) zu einer transitorischen Bakteriämie ohne klinische Symptomatik und ohne Krankheitswert kommen. Nicht jeder Keimnachweis in der Blutkultur bedeutet deswegen a priori, dass das Kind an einer Sepsis erkrankt ist. Dies gilt unter Umständen auch für den Nachweis von KNS, die manchmal nur eine Kontamination darstellen.

Bei Verdacht auf eine Harnwegsinfektion (Infektion und Leukozyturie) muss Urin mikrobiologisch untersucht werden. Im Urin beweist ein positiver Kulturbefund nur dann eine Infektion, wenn der Urin durch eine suprapubische Blasenpunktion gewonnen wurde. Dies ist vor allem bei einer Pilzinfektion diagnostisch hilfreich. Ein Keimnachweis aus im Urinbeutel aufgefangenem Spontanurin ist bei fehlender Leukurie aufgrund der häufigen Kontaminationen wertlos.

## Untersuchungen bei Meningitisverdacht

Die Diagnostik bei Meningitisverdacht (also klinischen Zeichen, die auf eine ZNS-Beteiligung hinweisen, siehe ► Tab. 119.3) umfasst: im Liquor Zellzahl mit Differenzierung, Eiweiß-, Glukose- und Laktatkonzentration sowie Blutzucker. Hinweisend auf eine Meningitis sind  $> 30/\mu\text{l}$  Leukozyten, davon meist  $> 90\%$  Granulozyten, ein Liquor-glukosegehalt von  $< 40\%$  der Blutglukosekonzentration, eine Eiweißerhöhung von  $> 100 \text{ mg/dl}$  oder eine Laktaterhöhung  $> 2,2 \text{ mmol/l}$ .

Der diagnostische Gewinn einer Lumbalpunktion zum Nachweis der heute seltenen bakteriellen Meningitis muss allerdings gegenüber der Belastung (insbesondere bei instabilen Frühgeborenen) durch die Lumbalpunktion kritisch abgewogen werden. Im Einzelfall kann die Lumbalpunktion bis zur Stabilisierung des Kindes aufgeschoben

und das Kind zwischenzeitlich wie bei einer Meningitis behandelt werden.

Grundsätzlich kann eine Meningitis beim Neugeborenen nur durch eine Lumbalpunktion (LP) ausgeschlossen oder bewiesen werden. Insbesondere wenn die Diagnose „bakterielle Infektion“ spät gestellt wird, steigt das Risiko einer Meningitis bei Früh- und Neugeborenen. Während in den USA die Lumbalpunktion bei Infektionsverdacht bei Neugeborenen Standard ist, wird in Deutschland bei fehlenden klinischen Zeichen und negativer Blutkultur oft verzichtet. Dabei ist zu bedenken, dass bei VLBW-Frühgeborenen mit Verdacht auf nosokomiale Infektion bei 5% der durchgeführten LPs ein Erregernachweis aus Liquor gelingt und dass bei einem Drittel  $\frac{1}{3}$  dieser Kinder die parallel durchgeführte Blutkultur negativ blieb. Der Stellenwert der Lumbalpunktion sollte deshalb nicht unterschätzt werden.

## Praktisches Vorgehen zur Diagnostik bei Sepsisverdacht

Bakteriologische Untersuchungen:

- Ohrabstrich (fakultativ, nur bei Infektionsverdacht und unmittelbar nach Geburt)
- Magensaft (fakultativ, nur bei Infektionsverdacht und nur unmittelbar nach Geburt)
- Trachealsekret bei Beatmung, ca. 1-mal pro Woche
- Blutkultur, aerob und ggf. anaerob; wenn möglich je 1 ml/Flasche
- Liquor, Lumbalpunktion darf unter Umständen bis zur Stabilisierung des Kindes aufgeschoben werden!
- Urin: nur Erregernachweis im Blasenpunktat beweist Infektion

Hämatologische/klinisch-chemische Untersuchungen:

- zum Zeitpunkt des ersten klinischen Verdachts:
  - Blutbild (normoblastenkorrigiert, Differenzierung als zusätzliche Information)
  - CRP
  - evtl. IL-6 oder IL-8
  - Blutgasanalyse
  - Blutzucker
  - Liquor: Zellzahl und Differenzierung, Glukose, (Blutzucker!), Eiweiß, Laktat
  - Urin: Zellen (Streifentest, Zählkammer), Eiweiß, evtl. Nitrit

- nach 24–48 Stunden: Blutbild und CRP (keine Interleukine) zum Ausschluss bei zuvor unauffälligen/marginal erhöhten Werten bzw. Abschätzung des Therapieerfolgs.

### 119.5.5 Therapie

Entscheidend für eine erfolgreiche Therapie ist der Beginn beim ersten klinischen Verdacht (s. o.). Die kalkulierte Antibiotikatherapie muss die wichtigsten jeweils infrage kommenden Erreger der vermuteten Infektion erfassen. Dabei ist vor allem das Resistenzspektrum der auf der Station bzw. bei den örtlichen Schwangeren nachgewiesenen Keime zu berücksichtigen. Die empirische Therapie sollte so eng wie möglich aufgrund der über die letzten Jahre nachgewiesenen Keime erfolgen.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen:

- der Manifestationszeitpunkt lässt Schlussfolgerungen auf das Erregerspektrum zu (perinatale Infektion versus nosokomiale Infektion)
- Listerien und Enterokokken werden von Cephalosporinen nicht erfasst
- sowohl Aminopenicillin-Aminoglykosid- als auch Cephalosporin-Aminopenicillin-Kombinationen erfassen keine Anaerobier (*B. fragilis*), und oft nicht methicillinresistente koagulase-negative Staphylokokken, *Enterobacter* spp. und *Pseudomonas* spp.
- E.-coli-Stämme sind in bis zu 40% der Fälle resistent gegenüber Ampicillin (aber auch seine Derivate Piperacillin oder Mezlocillin), zum Teil sind diese E. coli auch aminoglykosidresistent
- Aminoglykoside und Glykopeptide penetrieren schlecht in Liquor und Kompartimente wie Bronchialsekret, Knorpel, Knochen und sind deshalb bei der Therapie, bspw. einer Meningitis, nicht ausreichend wirksam. Die Therapie einer Sepsis des Neugeborenen sollte deshalb niemals allein auf einem Aminoglykosid beruhen; bei Meningi-

tis muss die Dosis von Betalaktam-Antibiotika erhöht werden.

- Wichtig ist der Einfluss der antibiotischen Therapie auf die bakterielle Besiedlung der Neugeborenen mit entsprechenden Konsequenzen für nachfolgende nosokomiale Infektionen:
  - bei einer Behandlung mit Kombinationen von Aminoglykosiden und Aminopenicillinen besteht die Gefahr der Selektion von Klebsiellen und anderen Enterobacteriaceae
  - durch eine Therapie mit Cephalosporinen werden häufig KNS, *Enterobacter*, *Pseudomonaden* und Enterokokken selektiert
  - es tauchen die ersten vancomycinresistenten koagulase-negativen Staphylokokken auf; Linezolid ist wirksam, es fehlen aber derzeit breite Erfahrungen mit dieser Substanz für Neugeborene und die entsprechende Zulassung
  - der Einsatz von Fluconazol führt evtl. zur Selektion von *Candida glabrata* bzw. *Candida parapsilosis*
- Heute erhalten ca. 40% der Schwangeren peripartal Antibiotika. Es ist zu erwarten, dass sich bei längerer antibiotischer Vorbehandlung der Mutter, vor allem bei vorzeitigem Blasensprung ohne Wehen, das Erregerspektrum der Infektionen der Neugeborenen in den ersten Lebenstagen ändert. Denkbar ist eine Selektion von Keimen entsprechend den nosokomialen Infektionen bei Neugeborenen.

Entsprechend diesen Gesichtspunkten kann es keine einheitliche und verbindliche Empfehlung für eine empirische Antibiotikatherapie geben. Zur Wahl steht eine Kombination eines Aminopenicillins (z. B. Ampicillin) oder eines Acylaminopenicillins (z. B. Mezlocillin, Piperacillin) mit einem Aminoglykosid. Andere bevorzugen eine Kombination aus einem Cephalosporin der Gruppe 2 oder 3 in Kombination mit einem Acylaminopenicillin (evtl. einschließlich eines Aminoglykosids).

Tab. 119.4 Therapie bei bekanntem Erreger und ausstehender Resistenztestung.

Erreger	Antibiotika/Antimykotika
koagulase-negative Staphylokokken	Vancomycin, Cave: Selektion von Klebsiellen und/oder <i>Enterobacter</i> Vancomycinresistenz möglich (siehe Text)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim + Tobramycin
<i>Enterobacter</i>	Meropenem/Imipenem + Aminoglykosid
<i>E. coli</i> , Klebsiellen, <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> , <i>H. influenzae</i> , Pneumokokken	Cefotaxim + Aminoglykosid
Verdacht auf ESBL-Klebsiellen, ESBL-E. coli	Meropenem/Imipenem evtl. mit Aminoglykosid

Tab. 119.4 Fortsetzung

Erreger	Antibiotika/Antimykotika
A- und B-Streptokokken	Penicillin G + Aminoglykosid
S. aureus	Cefuroxim + Netilmicin
Enterokokken	Ampicillin + Aminoglykosid
B. fragilis u. a. Anaerobier	Meropenem
Listerien	Ampicillin + Aminoglykosid,
Treponema pallidum	Penicillin G
Candida spp.	Fluconazol oder Amphotericin B (liposomal oder Lipidkomplex) bei Therapieversagen: Micafungin oder Caspofungin bei Meningitis: zusätzlich 5-Fluorcytosin erwägen

## Praktisches Vorgehen

Eine Antibiotikatherapie ist bei Neu- oder Frühgeborenen indiziert bei klinischen Zeichen einer Infektion, insbesondere wenn zusätzlich anamnestische Risikofaktoren und/oder auffällige Entzündungsparameter vorliegen:

- anamnestische Risikofaktoren bzw. Zeichen eines Amnioninfektionssyndrom der Mutter (siehe ▶ Tab. 119.2):
  - Fieber  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  sub partu, CRP  $> 20\text{ mg/l}$  (2,0 mg/dl), Wehen vor 37. Schwangerschaftswoche (SSW)
  - vorzeitiger Blasensprung  $\geq 12$  Stunden beim Frühgeborenen,  $\geq 18$  Stunden beim reifen Neugeborenen
  - *Ausnahme:* asymptomatische Neu- und Frühgeborene  $> 30.$  SSW *und* die GBS-besiedelte Mutter ist mindestens 4 Stunden präpartal antibiotisch behandelt worden
- klinische Zeichen einer Infektion beim Kind (siehe ▶ Tab. 119.1 und ▶ Tab. 119.3):
  - Atemstörungen (besonders beim Neugeborenen  $> 2000\text{ g}$ ,  $> 35.$  SSW), Tachykardie, Perfusionsstörungen (Rekapillarierungszeit  $> 3\text{ s}$ ) etc.
- erhöhte Inflammationsparameter wie:
  - CRP  $> (10\text{--})20\text{ mg/l}$ , bei nosokomialen Infektionen nach dem 3. Lebenstag auch CRP  $> 10\text{ mg/l}$
  - Leukozytopenie unter  $6,0/\text{nl}$  (neutrophile Granulozyten  $< 1,75/\text{nl}$ ) oder Leukozytose über  $30,0/\text{nl}$  (nach Abzug der Erythroblasten)

- und/oder Linksverschiebung (unreife/gesamte neutrophile Granulozyten:  $I/T > 0,2$  ab dem 2. Lebenstag und/oder immature neutrophile Granulozyten  $> 1,0/\text{nl}$ )
- und/oder erhöhte Zytokinkonzentrationen (z. B. IL-6  $> 100\text{ pg/ml}$ ) und (!) klinische Symptomatik und/oder (!) entsprechende Anamnese eines Amnioninfektionssyndroms der Mutter.

## Infektionen mit Beginn in den ersten 3 (–5) Lebenstagen

Grundsätzlich: Beginn der Therapie sofort nach Abnahme der Blutkultur(en).

### a) Initiale Standardtherapie für frühe Neugeboreneninfektionen

- Ampicillin (oder Piperacillin) + Cefotaxim (evtl. zusätzlich Tobramycin oder Gentamicin). Zu beachten: Unter Verwendung der Kombination Ampicillin + Cefotaxim zur empirischen Therapie der frühen Neugeboreneninfektion sind Ausbrüche nosokomialer Infektionen mit Enterobacter beschrieben worden.
- Gleichwertige Alternative: Ampicillin (Mezlocillin, Piperacillin) intravenös + Tobramycin oder Gentamicin (oder Netilmicin) (Dosis siehe ▶ Tab. 119.5).

119

Tab. 119.5 Dosierungen wichtiger intravenös applizierter Antibiotika, Antimykotika und Virostatika in der Neonatalzeit bis zum 3. Lebensmonat (in Klammer Dosis bei Meningitis).

Substanz	Tagesdosis (mg(IE)/kgKG)	Anzahl ED	Bemerkungen
Aciclovir	60	3	bis zu 3 Wochen Therapie
Amikacin	$< 30.$ SSW: 7,5	1	erwünschte Serumspiegel vor Dosis $< 4\text{ mg/l}$
	30. – 37. SSW:		

Tab. 119.5 Fortsetzung

Substanz	Tagesdosis (mg(IE)/kgKG)	Anzahl ED	Bemerkungen
	<28 Tage: 10,0	1	
	>28 Tage: 15,0	2	
	>37. SSW: 15,0	2	
Aminoglykoside wie Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin	<30. SSW: 3,5	1	erwünschte Serumspiegel vor Dosis <2 mg/l alternativ werden bei >37. SSW auch 5 mg/kgKG/d in 1 ED verabreicht
	30. – 37. SSW: 3,5 (ED!)	alle 18 h	
	>37. SSW: 7	2	
Ambisome (liposomales Amphotericin B)	(1–)3, mit 1 mg/kgKG beginnen	1	Infusion über 4 – 6 h
Amphotericin B	initial 0,1; dann steigern um 0,1/d auf 0,4 – 0,5 (– 1 mg)	1	Infusion über 4 – 6 h
Ampicillin	150–200 (– 300)	3	
Caspofungin <sup>1</sup>	25 mg/m <sup>2</sup> KOF oder 1 mg/kgKG/d initial 25 mg/m <sup>2</sup> KOF oder 2 mg/kgKG/d	1	Dosis wird über mindestens 1 h infundiert
Cephalosporine Gruppe 2 und 3	100 (– 200)	2 – 3	
Chloramphenicol	<2 Lebenswoche: 25	1	erwünschter Spiegel 10 – 25 mg/l 2-tägig Retikulozyten!
	3. und 4. Woche: 50	2	
	nach 4. Woche: 50 – 100	3 – 4	
Clindamycin	Frühgeb. <4 Wochen: 15	3	
	Frühgeb. >4 Wochen: 20	3	
	Neugeb. >1 Woche: 20 – 40	3	
Erythromycin	40	3	Infusion über 1 Stunde; <b>Cave:</b> Arrhythmien; venenwandreizend
Flucloxacillin	50 – 100	3	
Flucytosin	60–80 (– 150)	2	
Fluconazol	12	1	Alle 72 h in den ersten beiden LW. In der 3. und 4. LW alle 48 h. Ab 1 Monat täglich.
Fosfomycin	Neugeb. <4 Wochen: 100	2	1 g = 14,5 mval Na !
	Säuglinge: 200 – 250	3	
Ganciclovir <sup>1</sup>	12	2	
Imipenem/Cilastin <sup>1</sup>	40–50	2	Infusion über 30 min
Linezolid <sup>1</sup>	FG und 1. LW: 20	2	
	nach 1. LW: 30	3	
Meropenem <sup>1</sup>	60 (– 80)	3	
Metronidazol	20 (– 30)	1 – 3	
Mezlocillin	150 – 200 (– 300)	3	
Micafungin	2 (-4)	1	Infusion über 1 h
Penicillin G	100 000 – 300 000 (– 500 000)	4 – 6	
Piperacillin	150 – 200 (–400)	3	
Teicoplanin	initial: 16	1	Spiegelkontrollen nicht erforderlich
	ab 2. Therapietag: 8		
Vancomycin	<30. SSW: 15	1	erwünschte Spiegel vor Dosis 10 – 15 mg/l

Tab. 119.5 Fortsetzung

Substanz	Tagesdosis (mg(IE)/kgKG)	Anzahl ED	Bemerkungen
	30. – 37. SSW: 15 (ED!)	alle 18 h	
	> 37. SSW: 30	2	

<sup>1</sup> Substanzen sind derzeit nicht zur Anwendung bei Säuglingen unter 3 Monaten zugelassen und dürfen nur bei fehlenden Alternativen eingesetzt werden. Elterninformation!

- Vor 3. Dosis Talspiegel des Aminoglykosids bzw. von Vancomycin bestimmen. Anpassung von ED und Dosisintervall. Bei Niereninsuffizienz, zeitgleicher Indometacintherapie, o. ä. Dosisreduktion und Spiegelkontrolle schon vor der 2. Dosis.

#### a) Candidaphylaxe

- Notwendigkeit bei Neugeborenen ist nicht erwiesen. Art der Prophylaxe von Inzidenz der Pilzinfektionen abhängig und zwischen verschiedenen Zentren stark schwankend.
- Nystatin 3 ml (300 000 IE) p. o. in 3 ED, z. B. ab dem 5. Tag der antibiotischen Therapie, evtl. bei allen VLBW-Frühgeborenen, bei inhalativer Kortikosteroidtherapie.
- In Diskussion bei FG < 1000 g aber derzeit in Deutschland nicht generell empfohlen: Fluconazol 3 mg/kgKG jeden 3. Tag in den ersten 2 Lebenswochen (LW), jeden 2. Tag in 3.– 4. LW, danach täglich während der 5.– 6. LW. (Cave: Fluconazol nicht zugelassen, Candida glabrata und C. parapsilosis werden selektioniert!)

#### a) Bei Meningitis (S. 749) oder -verdacht

- Ampicillin 200 – 300 mg/kgKG/d intravenös in 3 ED (oder Piperacillin)
- + Cefotaxim 100 – 200 mg/kgKG/d intravenös in 2 – 3 ED

#### Bei Versagen der initialen Therapie an folgende Besonderheiten denken:

- Anaerobierinfektion oder nekrotisierende Enterokolitis: Meropenem oder zusätzlich Metronidazol zur initial gewählten Antibiotikakombination (allerdings: Meropenem ist für Säuglinge < 3 Monate derzeit nicht zugelassen. Aufklärung der Eltern!)
- falls Initialtherapie Ampicillin und Aminoglykosid (wegen Ampicillin-Resistenz von E. coli): zusätzlich Cephalosporin der Gruppe 3, (bei ESBL-Verdacht Carbapenem)
- Cave: Mutter ist präpartal antibiotisch behandelt worden: Behandlung wie bei Infektionen nach dem 3.– 5. Lebenstag (s. u.) erwägen
- Cave: Herpes-simplex-Virus-Sepsis/Herpes-simplex-Virus-Sepsis (S. 325) oder andere konnatale

Virusinfektion (CMV, Adenovirus, Enteroviren u. a.)

### Infektionen nach dem 3. (– 5.) Lebenstag und/oder nach 1. antibiotischer Therapie

#### a) Erreger unbekannt

Verdacht auf bakterielle Infektion:

- 1. Präferenz: z. B.:
  - Ceftazidim 100 mg/kgKG/d intravenös in 3 ED
  - + Aminoglykosid
- 2. Präferenz: z. B.:
  - Ceftazidim 100 mg/kgKG/d intravenös in 3 ED
  - + Vancomycin (Cave: S. haemolyticus ist häufig teicoplaninresistent; siehe ► Tab. 119.5)
  - Vancomycin-Spiegelkontrolle am 3. Tag, Adaptation von ED und Dosisintervall
- 3. Präferenz:
  - Meropenem 60 mg/kgKG/d in 3 ED + Vancomycin (s. o.)
- Alternative:
  - für Meropenem: Imipenem 50 (– 80) mg/kgKG/d intravenös in 4 ED je über 1 Stunde! Es besteht aber ein höheres Risiko zerebraler Krampfanfälle, außerdem das Risiko der Neutropenie durch Cilastatin. Meropenem ist für Säuglinge < 3 Monate derzeit nicht zugelassen! (Aufklärung der Eltern!)

Verdacht auf Pilzinfektion:

- Fluconazol 12 mg/kgKG/d i. v. alle 72 h in den ersten beiden Lebenswochen. Cave: potenzielle Resistenz von Candida spp.
- Amphotericin B:
  - Amphotericin B initial 0,1 mg/kgKG/d in 1 ED in 4 – 6 h
  - täglich steigern um 0,1 mg/kgKG/d bis 0,3–0,4 (– 1,0) mg/kgKG/d
  - notfalls kann auch mit 0,3 mg/kgKG/d begonnen werden
  - + Flucytosin 50 – 100 mg/kgKG/d in 2 ED intravenös oder oral (lokale Verfügbarkeit prüfen)

- AmBisome (liposomales Amphotericin B); Dosis: (1,0 –) 3,0 (– 5,0) mg/kgKG/d mit 1 mg/kgKG beginnen und täglich steigern
- Alternativen:
  - Micafungin: 2(–4) mg/kg/d i. v. als Kurzinfusion über 1 h
  - Caspofungin; Dosis ist in 2 Studien bei insgesamt 54 Frühgeborenen evaluiert. Gegeben wurden
    - initial: 25 mg/m<sup>2</sup>KOF oder 2 mg/kgKG
    - Folgedosis: 25 mg/m<sup>2</sup>KOF oder 2 mg/kgKG/d
 Dauer der Therapie abhängig von klinischer Symptomatik bei manifester Organinfektion (Pneumonie, Osteomyelitis) mindestens 3 Wochen (bei katheterassoziierter Candidämie evtl. nur 10 Tage).

a) Erreger bekannt, Resistenztestung steht aus

Eine Übersicht zur Medikation bei bekanntem Erreger und ausstehender Resistenztestung gibt ▶ Tab. 119.4.

Eine Zusammenfassung der Dosierungen wichtiger intravenös applizierter Antibiotika, Antimykotika und Virostatika bis zum 3. Lebensmonat enthält ▶ Tab. 119.5.

Bei **Versagen der antibiotischen Therapie** sollte vor allem in der 1.(–2.) Woche nach der Geburt, besonders dann, wenn Zeichen der Hepatitis (Transaminasenanstieg), Gerinnungsstörung, eine interstitielle Pneumonie, Enzephalitis oder Bläschen auf der Haut oder Schleimhaut gesehen werden, an eine Herpes-simplex-Infektion gedacht werden. Dann muss unverzüglich eine Therapie mit Aciclovir begonnen werden.

### Dauer der Antibiotikagabe

Siehe ▶ Tab. 119.6.

Tab. 119.6 Dauer der Antibiotikagabe bei neonatalen Infektionen.

Dauer	Bemerkung
1 bis max. 2 d	sobald Verdacht aufgrund Symptomatik und/oder Laborbefunden entfällt, Antibiotika sofort absetzen
bis 5 (– 7) d	bei klinisch bledem Verlauf ohne Erregernachweis (SIRS), evtl. CRP-gesteuert bei negativem CRP früher absetzen
7 (– 10) d	bei Sepsis mit positiver Blutkultur
2 – 3 Wochen	Meningitis
3 Wochen	bei Osteomyelitis nicht unter 2 Wochen i. v.
3 Wochen	invasive Pilzinfektion
keine Therapie	positive Abstrichkulturen ohne klinische Symptomatik

### Kontrolle des Therapieerfolges

Siehe ▶ Tab. 119.7.

Tab. 119.7 Therapiekontrolle bei neonatalen Infektionen.

Art der Kontrolle	Beobachtung
klinisch	Rückgang der Symptomatik
Labor	Blutbild und CRP, Kontrolle nach 24 h. Laborkontrollen zum Abschluss der Therapie sind nicht erforderlich. Bei Leukozytopenie <4,0/nl Kontrolle der Leukozyten nach ca. 4 h. Leukozyten steigen bei effektiver Therapie wieder an. Bei Meningitis: Nachpunktion nach 24 – 48h bei gramnegativen Bakterien; wenn Kultur weiter positiv: erneute Punktion nach 24 – 48 h; keine Abschlusspunktion nach Therapieende!

### Adjuvante Therapie

Genauso wichtig wie die adäquate Antibiotikatherapie sind adjuvante Maßnahmen zur Stabilisierung der Vitalfunktionen. Je nach Verlauf müssen

folgende Therapiemöglichkeiten, siehe dazu auch Kap. Sepsis (S. 798), erwogen werden:

- Beatmung (wegen respiratorischer Insuffizienz oder Apnoen)

- Stabilisierung des Kreislaufs am besten echokardiografiegestützt. Ziel: gute periphere Perfusion, normale Urinproduktion und normaler arterieller Blutdruck: bei Frühgeborenen mittlerer arterieller Druck  $> 30$  mmHG, bei Neugeborenen  $> 35 - 40$  mmHG.
  - Volumengabe bis zu  $10-20-40$  ml/kgKG in  $15-30$  Minuten mit kristalloiden Lösungen. Bei Persistenz der Hypotonie wiederholte Gaben erforderlich (Cave: Volumenüberladung)
  - bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion Dobutamin  $5-10(-15)$   $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$
  - bei Hypotension trotz adäquater linksventrikulärer Funktion und Füllung Noradrenalin (oder Adrenalin?)  $0,05 - 0,5 - 1,0$   $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$
  - Hydrokortison  $1-2$  mg/kgKG als ED, ggf. alle 8 h wiederholen. Dies entspricht etwa einer „Stressdosis“ von  $60$  mg/m<sup>2</sup>KOF/d.
- Flüssigkeitsbilanzierung: Gewichtszunahme am 1. Tag um  $10\%$  lässt sich oft nicht vermeiden
- bei Verbrauchskoagulopathie (DIC): Vitamin K, sehr zurückhaltend FFP (Frischplasma)
- bei Thrombozytopenie  $< 25,0/\text{nl}$  bzw.  $< 50,0/\text{nl}$  und Blutung: Thrombozytenkonzentrat.  $10$  ml/kgKG (diese erhöhen Thrombozyten um  $50 - 100\,000/\text{mm}^3$ )
- Ausgleich von Hypo- (ab Blutzucker  $< 45$  mg/dl) und Hyperglykämie (ab Blutzucker  $> 200-(300)$  mg/dl), metabolischer Azidose (z. B. ab einem BE  $< -10$  mmol/l), Elektrolytverschiebungen, Anämie
- Immunglobuline und Wachstumsfaktoren (G-CSF oder GM-CSF) sind nicht zu empfehlen.

## 119.6 Weiterführende Informationen

- [1] **AWMF-Leitlinie.** Prophylaxe der Neugeborenssepsis (frühe Form) durch Streptokokken der Gruppe B: [www.awmf.org](http://www.awmf.org) > Leitlinien: Aktuelle Leitlinien > Registernummer 024-020
- [2] **AWMF-Leitlinie.** Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen: [www.awmf.org](http://www.awmf.org) (pdf) > Leitlinien: Aktuelle Leitlinien > Registernummer 024-008
- [3] **Kommission** für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut: [www.rki.de](http://www.rki.de) (pdf) > Infektionsschutz > Infektions- und Krankenhaushygiene > Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention > Betriebsorganisation in speziellen Bereichen: Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter  $1500$  Gramm

### 119.5.6 Prophylaxe

Siehe Kap. Gruppe-B-Streptokokken (S.539) und nosokomiale Infektionen (S.58).



#### Koordinator:

A. Franz

#### Mitarbeiter:

C. Gille, R. Roos