

Monatsschr Kinderheilkd
<https://doi.org/10.1007/s00112-019-0684-6>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2019

Redaktion
S. Gehring, Mainz
F. Zepp, Mainz



M. Freudenhammer¹ · P. Henneke^{1,2,4} · C. Härtel^{1,3,4}

¹ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

² Center for Chronic Immunodeficiency & Center for Pediatrics, Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

³ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Lübeck, Lübeck, Deutschland

⁴ PRIMAL Consortium, Freiburg, Deutschland

Mikrobiom von Risikoneugeborenen und präventive Modifikation

Von den ca. 750.000 Neugeborenen/Jahr in Deutschland werden fast 100.000 im Krankenhaus behandelt. Der Verdacht auf eine Neugeboreneninfektion, der üblicherweise mit einer Antibiotikatherapie einhergeht, ist neben der Frühgeburtlichkeit der häufigste Grund für eine stationäre Therapie. Darüber hinaus kommt ca. ein Drittel der Neugeborenen perinatal über die Mutter in Kontakt mit Antibiotika. Dementsprechend unterliegt bei vielen Kindern die Körperflora, das sog. Mikrobiom, schon in der frühen Entwicklung störenden medizinischen Einflüssen. Es gibt zunehmende Evidenz dafür, dass Veränderungen des Mikrobioms die Gesundheit kurz- und langfristig beeinträchtigen können.

Weiterhin ist bemerkenswert, dass zum Mikrobiom neben reinen Kommensalen auch potenziell bedrohliche Krankheitserreger, z. B. Gruppe-B-Streptokokken (GBS), gehören, für die Neugeborene Mechanismen der Koexistenz entwickeln müssen. In diesem Beitrag wird das komplexe Wechselspiel zwischen Mikrobiom und Immunität am Lebensbeginn anhand experimenteller und klinischer Daten beleuchtet. Dabei stehen die spezifische Vulnerabilität von Risikoneugeborenen, diagnostische Herausforderungen und Möglichkeiten der präventiven Modifikation des Mikrobioms im Fokus.

Klinische Relevanz des Mikrobioms

Sepsis bei Frühgeborenen

In den letzten Jahrzehnten haben sich die Überlebenschancen von extrem unreifen Frühgeborenen erheblich verbessert. Dies bedeutet, dass auf neonatologischen Intensivpflegestationen sehr vulnerable Neugeborene versorgt werden. Für diese stellt das Sepsisrisiko ein ständiges Problem dar. Etwa 20 % aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500 g erleiden mindestens eine klinische Sepsisepisode. In ca. der Hälfte der Fälle gelingt der Erregernachweis in der Blutkultur. Das Erregerspektrum bei Blutstrominfektionen (BSI) ist divers und umfasst grampositive Bakterien (Koagulase-negative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, GBS), gramnegative Bakterien (u. a. *Escherichia coli*, *Enterobacter* und *Klebsiella*-Spezies) und Pilze (*Candida* und *Aspergillus*-Spezies). Zudem können Viren, insbesondere Entero- und Herpesviren, eine klinische Sepsis beim Neugeborenen verursachen [1]. Die Sepsiserreger weisen unterschiedliche Habitate und Pathogenitätsfaktoren auf und sind mit variablen klinischen Verläufen, einschließlich Sterblichkeit (1–50 %) und neurologischer Langzeitmorbidity, assoziiert [2].

Das septische Risikoneugeborene präsentiert sich klinisch als „Chamäleon“ mit unspezifischen Symptomen. Die verfügbare Diagnostik bietet keine hohe Trennschärfe für erregbezogene Erkrankun-

gen im Vergleich zu sterilen Prozessen mit systemischer Inflammation. Aus diesen Gründen wird schon bei geringem Sepsisverdacht mit einer breit wirksamen antibiotischen Therapie begonnen.

Intestinales Mikrobiom und individuelles Sepsisrisiko

Der Darm nimmt eine zentrale Rolle als Erregerreservoir für BSI ein. Die zumindest vorübergehende Besiedlung (Kolonisation) wird, zumindest im Fall von Bakterien und Pilzen, als Voraussetzung für eine invasive Infektion gesehen [3]. Diese Annahme bildet die Grundlage für die Etablierung des Kolonisations-screens bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen [4]. Tatsächlich konnten Beobachtungsstudien mithilfe der 16S-rRNA-Sequenzierung von Stuhlproben nachweisen, dass Frühgeborene vor einer Sepsis gegenüber nichtbetroffenen Frühgeborenen ein verändertes Mikrobiommuster, eine sog. Dysbiose, aufweisen. Die Dysbiose ist durch eine deutlich reduzierte mikrobielle Diversität, häufigere potenzielle Pathogene und weniger schützende Bakterien, z. B. Bifidobakterien, gekennzeichnet [5, 6]. Es ist jedoch weiterhin umstritten, unter welchen Umständen eine Dysbiose ein unabhängiges Sepsisrisiko darstellt, und wann sie nur Ausdruck einer, ggf. sich erst entwickelnden, ungeordneten Störung ist. Auch sind die Maßnahmen, die Übertragungen und Infektionen verhüten sollen, wenig spezifisch. Sie umfassen die Basishygiene

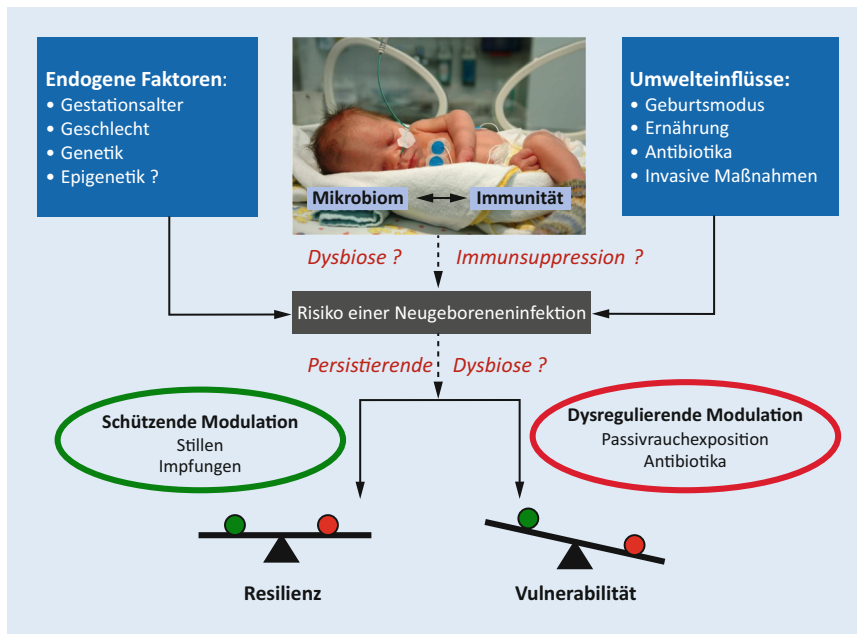


Abb. 1 ▲ Prinzipielles Modell des Sepsisrisikos Neugeborener und potenzieller Langzeitvulnerabilität

(Händedesinfektion; sehr gute Evidenz), die Gefäßkatheterpflege (moderate Evidenz), die Handschuh-Kittel-Pflege und die Isolierung von Kindern mit einer Besiedlung von Erregern, die als potenziell gefährlich angesehen werden (wenig Evidenz).

Zusammensetzung des Mikrobioms in den ersten Lebenswochen

Schon der Fetus kommt mit Bestandteilen der mütterlichen Flora in Kontakt. So konnte bakterielle DNA wiederholt in prinzipiell sterilen fetalen Materialien, z. B. der Plazenta, nachgewiesen werden. Der genetische Nachweis von Bakterien ist aber keineswegs mit der Existenz einer bakteriellen Gemeinschaft im Sinne eines Mikrobioms gleichzusetzen [7]. Im Gegensatz zur gegenwärtig umstrittenen Existenz eines eigenen fetalen Mikrobioms ist der Einfluss von plazentagängigen Metaboliten des mütterlichen Mikrobioms auf den Fetus sehr plausibel. Zum Beispiel hat Butyrat gut belegte Wirkungen auf die Immunregulation und Epithelbarriere. Der quantitativ dominierende Teil des Mikrobioms des Kindes entwickelt sich in jedem Fall erst nach dem Blasensprung. Bei vaginaler Geburt ist das Mikrobiom durch kommensale

Bakterien des Geburtskanals, bei Kaiserschnittentbindung durch Bakterien der mütterlichen Haut geprägt [8]. Die „klassische Kolonisationssequenz“ beschreibt die Besiedlung des neonatalen Darms zunächst mit fakultativen Anaerobiern, d. h. Enterokokken, Enterobakterien und Streptokokken. Diese werden nach Verbrauch des Sauerstoffs innerhalb weniger Tage um überwiegend anaerobe Bakterien wie Bifidobakterien, *Bacteroides*-Spezies und Clostridien ergänzt. Die ersten Lebenswochen und -monate sind somit von einer enormen Dynamik des Mikrobioms mit entsprechender Bedeutung von Störeinflüssen geprägt. Erst im Alter von etwa einem Jahr bis drei Jahren ähnelt die Darmflora dem Mikrobiom eines Erwachsenen. Das Gestationsalter des Kindes scheint invers mit der Diversität des frühen Mikrobioms korreliert zu sein. Zudem weisen Frühgeborene eine dichtere Kolonisation mit fakultativen Anaerobiern und eine verspätete Kolonisation mit kommensalen Keimen wie Bifidobakterien und *Bacteroides* [9] auf. Im Stuhl Frühgeborener können außerdem deutlich häufiger als bei Reifgeborenen potenziell pathogene Spezies, wie *C. difficile* oder *K. pneumoniae*, isoliert werden [9]. Darüber hinaus ist die Konzentration kurzkettiger Fettsäuren, die als bioaktive Komponenten vom Mikrobiom pro-

duziert werden, im Stuhl Frühgeborener reduziert [9].

Vorgeburtliche Faktoren, wie z. B. Ernährungsbestandteile, Antibiotika und die Amnioninfektion als Geburtsgrund, haben vermutlich einen nachhaltigen Effekt auf das Mikrobiom des Kindes. Entsprechende Hinweise ergeben sich bislang jedoch nur aus Tiermodellen [10]. Als peri- und postnatale Risikofaktoren für die Entwicklung einer Dysbiose werden u. a. Kaiserschnittgeburt, Antibiotika, fehlender Haut-Haut-Kontakt unmittelbar nach Geburt und ein langer Krankenhausaufenthalt diskutiert. Diese Faktoren sind insbesondere bei der Versorgung von vulnerablen Frühgeborenen wichtig.

» Das Mikrobiom ist bei Säuglingen in den ersten Lebenswochen höchst variabel

Das prinzipielle Modell des Sepsisrisikos Neugeborener ist in **Abb. 1** dargestellt. Risikoneugeborene wie z. B. Frühgeborene sind aufgrund ihrer Unreife und bestimmter Umwelteinflüsse einem erhöhten Sepsisrisiko ausgesetzt. Die meisten Sepsisereignisse betreffen die ersten 28 Lebenstage. Anschließend stabilisiert sich die Koentwicklung von Mikrobiom und Immunsystem. Eine Dysbiose kann sowohl Vorbote der Sepsis als auch deren Folge sein. Longitudinale Studien sind erforderlich, um den Einfluss einer Dysbiose im Kontext schützender Faktoren (z. B. Stillen, Impfungen) und potenziell gefährdender Faktoren (z. B. Passivrauchen) auf die Langzeitgesundheit zu evaluieren. Das PRIMAL-Konsortium untersucht derzeit in einer randomisierten Studie, ob Probiotika eine Dysbiose bei Frühgeborenen verhindern können (PRIMAL: Prägung der Immunität am Lebensbeginn; <https://primal-studie.de>). Mikrobiommuster können in Zukunft als Biomarker in systembiologische Vorhersagemodelle integriert werden, um Strategien der Prävention und der Therapie zu verbessern.

Monatsschr Kinderheilkd <https://doi.org/10.1007/s00112-019-0684-6>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

M. Freudenhammer · P. Henneke · C. Härtel

Mikrobiom von Risikoneugeborenen und präventive Modifikation

Zusammenfassung

Hintergrund. In Deutschland werden jährlich etwa 100.000 Neugeborene stationär behandelt. Dementsprechend unterliegt bei vielen Kindern die Körperflora, das sog. Mikrobiom, schon in der frühen Entwicklung störenden medizinischen Einflüssen. Es gibt zunehmende Evidenz dafür, dass Veränderungen des Mikrobioms die Gesundheit kurz- und langfristig beeinträchtigen können.

Ziel der Arbeit. In diesem Beitrag wird das komplexe Wechselspiel zwischen Mikrobiom und Immunität am Lebensbeginn anhand experimenteller und klinischer Daten beleuchtet. Dabei stehen die spezifische Vulnerabilität von Risikoneugeborenen, diagnostische Herausforderungen und Möglichkeiten der präventiven Modifikation des Mikrobioms im Fokus.

Material und Methoden. Selektive Literaturrecherche.

Ergebnisse. Die molekularbiologische Analyse der körpereigenen Flora eröffnet die Möglichkeit, ein besseres Verständnis für das delicate Wechselspiel zwischen Wirtsimmunität und Mikrobiom am Beginn des Lebens zu erlangen. Dies gilt insbesondere für vulnerable Frühgeborene, die ein hohes Infektionsrisiko tragen, aber auch für den Umgang mit potenziell pathogenen Kommensalen wie Gruppe-B-Streptokokken bei reifen Neugeborenen. Das Mikrobiom ist in den ersten Lebenswochen instabil, das Immunsystem hingegen gekennzeichnet durch eine Vielzahl temporär-spezifischer Faktoren, die die Etablierung des Mikrobioms als komplexes Ökosystems ermöglichen.

Schlussfolgerung. Die gezielte Modifikation des Mikrobioms setzt voraus, dass die Störfaktoren in vulnerablen Kohorten charakterisiert und die Koexistenz von Mikrobiom und neonatalem Immunsystem in einem zeitlichen Zusammenhang („window of opportunity“) betrachtet werden. Potenzielle Kandidaten wie Prä- und Probiotika müssen in randomisierten und kontrollierten Studien evaluiert werden. Neugeborene können von Antibiotic-Stewardship-Programmen profitieren, die bereits pränatal wirksam werden.

Schlüsselwörter

Immunsystem · Sepsis · Streptokokken Gruppe B · Probiotika · Antibiotic Stewardship

Microbiome of neonates at risk and preventive modification

Abstract

Background. Approximately 100,000 newborn infants are admitted each year to pediatric hospitals in Germany. Hence, many infants are exposed to a variety of microbiome-disturbing factors in the early developmental phase in life. There is an increasing body of evidence that alterations of the microbiome can impair short-term and long-term health.

Objective. This article illuminates the complex interplay between the microbiome and host immunity at the beginning of life. The focus lies on the specific vulnerability of newborns at risk, diagnostic challenges and options for preventive modifications of the microbiome.

Materials and methods. Selective literature review.

Results. The molecular analysis of complex gut communities enables a better understanding of the delicate interplay between host immunity and microbiome early in life. This is of particular importance in preterm infants, who are highly vulnerable for infections but also for term infants who have to “integrate” potential pathogens, such as group B streptococci into their gut community. The microbiome is unstable in the first weeks of life. The immune system is characterized by a variety of transient events that allow for the establishment of the microbiome as a complex ecosystem.

Conclusion. The targeted modification of the microbiome requires the characterization of disturbances, risk profiles and an overall better understanding of the co-development of the microbiome and immunity over time (window of opportunity). Potential modifiers, such as prebiotics and probiotics need to be investigated in randomized controlled trials. Newborn infants can be expected to benefit from the implementation of antibiotic stewardship programs, which are already effective in the prenatal period.

Keywords

Immune system · Sepsis · Streptococcus group B · Probiotics · Antibiotic stewardship

Ernährung und Mikrobiom

Eine Säuglingsernährung mit industriell hergestellter Milch fördert die Besiedlung mit *E. coli*, *C. difficile* und *Bacteroides*-Spezies [11]. Hingegen sind Bifidobakterien das dominierende Genus im Mikrobiom bei Muttermilchernährung. Sie werden mit einer Reihe positiver Effekte auf die Säuglingsgesundheit in Zusammenhang gebracht; unter anderem ist eine durch Bifidobakterien dominierte

Flora mit einem geringeren Sepsisrisiko assoziiert [5].

» Die Ernährung ist ein zentraler Faktor für die Etablierung des Mikrobioms

Spezielle humane Milcholigosaccharide, die durch den Menschen nicht verdaut werden können, scheinen ihr Wachstum zu begünstigen. Die entstehenden kurzkettigen Fettsäuren unterstützen

verschiedene protektive, metabolische und immunregulatorische Zellfunktionen. Weiterhin sind schützende Eigenschaften von Milcholigosacchariden bei direktem Kontakt mit potenziell pathogenen Bakterien, u. a. *E. coli* und Listerien, beschrieben worden. Milcholigosaccharide binden u. a. über Lektine an Bakterien und verhindern so deren Anheftung an Epithelzellen [12]. Sie werden mittlerweile als Präbiotika vielen Ersatznahrungen zugesetzt.

Mikrobiom und Immunitätsentwicklung

Die Instabilität des intestinalen Ökosystems am Lebensbeginn ist mit einem hohen Sepsisrisiko assoziiert. Dabei besteht ein intensives Wechselspiel zwischen dem Darmmikrobiom und dem sich entwickelnden Immunsystem. Immunmodulierende Zellen, insbesondere regulatorische T-Zellen, Darmmakrophagen und myeloide Suppressorzellen tragen dazu bei, dass sich das Mikrobiom ohne pathologische Entzündungsreaktion entwickeln kann. Experimente mit keimfreien und -reduzierten Mäusen erlauben Einblicke in die Funktion des Mikrobioms für die Immunentwicklung. So konnte eine enge Beziehung zwischen der Komplexität des Mikrobioms und der Myelopoese im Knochenmark nachgewiesen werden. Auch ist die Verminderung hämatopoetischer Stammzellen in keimfreien und antibiotikabehandelten Mäusen durch Stuhltransfer teilweise reversibel [13]. Schon das mütterliche Mikrobiom scheint die Hämatopoese und Immunzellentwicklung zu beeinflussen, da die Gabe von Breitspektrumantibiotika an schwangere Mäuse zu einer Neutropenie und einer erhöhten Sepsis-suszeptibilität der Nachkommen führte [14]. In Analogie steigert die Kolonisation von keimfreien Mäusen während der Schwangerschaft quantitativ intestinale angeborene Lymphozyten und Makrophagen [15]. Auch zeigen keimfreie Mäuse verlängerte Bakteriämiedauern, d. h., das Mikrobiom begünstigt die systemische antimikrobielle Funktion des Immunsystems.

» Mikrobiom und Immunität reifen gemeinsam

Die Untersuchung der Interaktion von neonatalem Mikrobiom und Immunsystem unterliegt vielfältigen analytischen Schwierigkeiten. Beispielsweise stört Mekonium die DNA-Isolation aus Stuhl, und die quantitative Analyse wird durch sehr variable Stuhlfrequenzen in den ersten Lebenswochen beeinflusst. Um diesen Einflussgrößen Rechnung zu tragen, sind große Kohortenstudien nötig.

Nur so können Mikrobiommuster als klinisch valide Biomarker für „Sepsis“ oder „Resilienz“ entwickelt werden. Die immunologische Charakterisierung wird besonders durch geringe Probenmengen erschwert. Trotz dieser technischen Komplikationen ist zu erwarten, dass die Kombination von relativ offenen „Multiomics-Plattformen“ und systembiologischen Verfahren, die Gen-, Protein- und Metabolomdaten aus Mikrobiom und Wirt integrieren, in näherer Zukunft präzisere Vorhersagen für Dysbiose, eine Störung der Immunentwicklung und systemische Infektionen erlauben wird.

Mikrobiomveränderungen und Langzeitgesundheit

Die aktuelle Studienlage zeigt z. T. starke Assoziationen zwischen der Dysbiose bei Säuglingen und metabolisch bzw. inflammatorisch bedingten Erkrankungen, z. B. Asthma bronchiale, Allergien, Übergewicht und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, auf. Interessanterweise tragen per Kaiserschnitt geborene Kinder ein im Vergleich zu spontan geborenen Kindern erhöhtes Risiko für oben genannte Erkrankungen. Dieses weist auf einen nachhaltigen Effekt der frühen Mikrobiomprägung hin. Epidemiologische Daten von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500 g lassen den Schluss auf einen Einfluss des Mikrobioms auf Infektanfälligkeit und Gedeihen zu. Letztere können prinzipiell durch die Gabe von Probiotika in der Neonatalzeit – insbesondere bei antibiotikaexponierten Kindern – günstig beeinflusst werden [16]. Daten aus randomisierten kontrollierten Studien sind dringend erforderlich, um mögliche kausale Zusammenhänge zu untersuchen.

Spezifische Pathobionten im Darm – Beispiel Gruppe-B-Streptokokken

Epidemiologie

Streptokokken der Serogruppe B (GBS, Syn. *Streptococcus agalacticae*) gehören zu den häufigsten Erregern von Sepsis, Pneumonie und Meningitis bei Neugeborenen weltweit. Die Inzidenz neona-

taler GBS-Erkrankungen beträgt in Industriestaaten etwa 0,5/1000 Lebendgeborene, in Teilen Afrikas dagegen deutlich über 1/1000 Lebendgeborene [17]. Streptokokken der Serogruppe B besiedeln bei etwa 10 % der Neugeborenen und bis zu 30 % der gesunden Normalbevölkerung Darm und Genitaltrakt. Somit kann die Integration von GBS in das Mikrobiom als paradigmatisch für die Entwicklung der Wirt-Pathogen-Koexistenz am Lebensbeginn betrachtet werden.

» Die GBS-Integration ins Mikrobiom ist ein Beispiel für die sich entwickelnde Wirt-Pathogen-Koexistenz

Die Prädominanz von GBS als neonataler Sepsiserreger besteht erst seit den 1970er-Jahren. Zuvor war GBS v. a. als Mastitiserreger bei Ziegen und Kühen bekannt. Interessanterweise wird davon ausgegangen, dass der umfangreiche Gebrauch von Tetracyklinen ab 1948 für humanpathogene GBS-Klone selektiert hat [18]. Diese Beobachtung ist eine direkte Warnung dahingehend, dass iatrogene Störungen des Mikrobioms zur Entstehung von Sepsispathogenen beitragen können.

Bei der frühen Form der GBS-Sepsis, die in der ersten Lebenswoche auftritt („early onset sepsis“, EOS), erfolgt die Infektion bereits intrauterin über kolonisiertes Fruchtwasser oder intrapartum während des Durchtritts durch den kolonisierten Geburtskanal. Wesentliche Risikofaktoren einer EOS sind der Grad der mütterlichen Kolonisation, GBS-Bakteriurie, Frühgeburtlichkeit und Blasensprung ≥ 18 h vor Entbindung. Die EOS tritt klinisch in bis zu 90 % der Fälle innerhalb der ersten 48 h in Erscheinung. Die Einführung der intrapartalen Antibiotikaphylaxe (IAP; s. unten) führte in den USA zur Reduktion der EOS-Inzidenz um 90 %. In Deutschland wurde die EOS-Inzidenz für die Jahre 2001–2003 mit 0,28/1000 Neugeborene angegeben [19].

Die Inzidenz der GBS-Infektion nach Lebenstag 7 („late onset sepsis“, LOS) beträgt in Deutschland etwa 0,2/1000 Lebendgeborene. Ein Rückgang nach Ein-

führung der IAP konnte generell nicht beobachtet werden. Die LOS präsentiert sich in ca. der Hälfte der Fälle als Meningitis. Vermutlich kann die Infektion aus einer „Langzeitkolonisation“ von Darmmukosa oder Nasopharyngealtrakt entstehen. Sie kann aber auch als eine exogene Infektion mit kurzer Inkubationszeit ausgelöst werden, wie die Beobachtungen von betroffenen Zwillingen nahelegen [20].

Gruppe-B-Streptokokken können anhand des Kapselpolysaccharids (CPS) in 10 Serotypen (Ia/b, II–IX) unterteilt werden. Etwa 70 % der Isolate aus invasiven Neugeborenenenerkrankungen gehören zu den Serotypen Ia und III. Dabei ist der Serotyp Ia stärker mit EOS und Serotyp III mit LOS assoziiert [17]. Das „multilocus sequence typing“ erlaubt eine weitere Stammspezifizierung. Dem klonalen Komplex (CC) CC-17 mit seinem Hauptvertreter Sequenztyp 17 (ST-17) wird eine „Hypervirulenz“ zugeschrieben, da er unter den Isolaten aus invasiven Neugeboreneninfektionen im Verhältnis zu den Kolonisationsisolaten schwangerer Frauen deutlich überrepräsentiert ist. Der ST-17 verursacht hauptsächlich LOS und wird in bis zu 80 % der Fälle mit GBS-Meningitis nachgewiesen, d. h., die GBS-Meningitis ist im Gegensatz zur GBS-EOS eine überwiegend klonale Erkrankung [21].

Intrapartum-Antibiotika-phylaxe

In den USA wurde in den 1990er-Jahren sowohl ein risikobasierter als auch ein screeningbasierter Ansatz, der ein antenatales GBS-Screening aller Schwangeren und antibiotische Therapie bei nachgewiesener Besiedlung beinhaltet, empfohlen. Eine retrospektive Evaluation dieser beiden Ansätze ergab eine mehr als 50 % höhere Effektivität des screeningbasierten gegenüber dem risikobasierten Ansatz in der Verhinderung einer EOS. Allerdings ist die der IAP zugeschriebene Effektivität von 90 % bei einer dokumentierten Sensitivität des GBS-Screenings von nur 80 % [19] auch bei sehr hoher Adhärenz nicht vollständig verstanden. In Deutschland soll nach der aktuellen Leitlinie der Arbeitsge-

meinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) bei allen Schwangeren zwischen der 35. und 37. SSW ein rektovaginaler Abstrich durchgeführt und mithilfe der Kultivierung auf GBS untersucht werden [19]. Bei positivem Ergebnis wird eine IAP mit Penicillin G oder Ampicillin mindestens 4h vor Geburt begonnen. Bei GBS-Bakteriurie während der Schwangerschaft oder einem älteren Kind mit nachgewiesener GBS-Infektion wird in jedem Fall eine IAP empfohlen. Ist der GBS-Status unbekannt, sollte außerdem eine IAP erfolgen, wenn eine Frühgeburt <37 SSW droht, ein Blasensprung seit ≥ 18 h oder mütterliches Fieber besteht.

Dem positiven Effekt der IAP stehen die Nebeneffekte eines breiten Antibiotikaeinsatzes gegenüber. Mittlerweile ist etwa jedes 3. Neugeborene perinatal aufgrund der GBS-Kolonisation der Mutter oder anderer geburtshilflicher Risikofaktoren gegenüber Antibiotika exponiert. Deutlich mehr als 100 Mutter-Kind-Paare müssten behandelt werden, um eine EOS zu verhindern, sodass viele gesunde Kinder und Mütter eine Antibiotikaexposition aufweisen. In Anbetracht der oben aufgeführten zunehmenden Hinweise auf auch langfristig nachteilige Effekte einer frühen Antibiotikatherapie und des fehlenden Effekts der IAP auf die LOS sind alternative Konzepte zur Prävention neonataler GBS-Erkrankungen wichtig.

Pathogenese der Late onset sepsis

Die peripartale GBS-Transmissionsrate auf das Neugeborene beträgt ohne IAP etwa 50 %. In den meisten Fällen werden die GBS anschließend stabil in das Mikrobiom der Neugeborenen integriert oder durch andere Keime verdrängt. Die IAP verringert zwar die Rate der Kolonisation unter der Geburt, die GBS werden aber nicht eradiziert. Stattdessen kommt es in vielen Fällen zu einem späteren Zeitpunkt zu einer Besiedlung des Neugeborenen [22]. Interessanterweise findet sich unter den Fällen, in denen GBS trotz IAP auf das Neugeborene übertragen werden, überproportional häufig der Serotyp III [22].

Es existieren keine longitudinalen Daten über Zeitpunkt und Dauer der Kolonisation des Neugeborenen mit GBS vor dem Auftreten einer LOS. In Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass im Fall einer LOS u. a. durch *S. aureus*, *Enterococcus* oder *E. coli*, der in der Blutkultur nachgewiesene Keim häufig auch das Mikrobiom dominierende Taxum ausmacht [5]. In den wenigen untersuchten GBS-Fällen konnte jeweils erst wenige Tage vor Beginn der Sepsis der entsprechende Klon im Stuhl nachgewiesen werden [3, 5], möglicherweise resultierend aus einer akuten Überwucherung oder frischen Akquisition des Erregers. Letzteres könnte auf ein erhöhtes Risiko einer LOS für Kinder ohne zuvor stabile Kolonisation mit GBS hindeuten.

» Der LOS-Pathogenese liegt vermutlich eine individuelle Kombination von ursächlichen Faktoren zugrunde

Der Pathogenese der LOS liegt vermutlich eher eine individuelle Kombination von Wirts-, Erreger- und Umweltfaktoren als eine feste Sequenz zugrunde. So haben komplexe Adaptationsprozesse des angeborenen zellulären Immunsystems einen potenziellen Einfluss auf die GBS-Abwehr. Embryonale Makrophagen der intestinalen Lamina propria werden postnatal durch Makrophagen der definitiven Hämatopoese ersetzt [23]. Nach der Geburt werden microRNA exprimiert, die eine intestinale Immuntoleranz induzieren [24]. Es werden Alarmine ausgeschüttet, die für die GBS-Immunität wichtige „Toll-like-receptor“-Signalwege beeinflussen können [25]. Genvarianten können ebenso zur individuellen Anfälligkeit beitragen wie eine vorbestehende Dysbiose, die zur Überwucherung mit GBS auf Kosten von „sepsispräventiven“ Bifidobakterien führen kann [5].

Insbesondere bei Frühgeborenen dürfte auch eine geringere Konzentration diaplazentar übertragener maternaler GBS-Antikörper eine Rolle spielen. Auf Erregerseite unterstreicht die Assoziation bestimmter Serotypen die Bedeutung

von spezifischen Virulenzfaktoren. So begünstigen die für ST-17 typischen Adhäsine HvgA und Srr2 sowie das Pilusprotein PI-2b die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke [26]. Weitere wichtige Virulenzfaktoren sind das β -Hämolyysin/Cytolysintoxin, das zytolytische Aktivität hat, und die Polysaccharidkapsel, die durch Mimikry körpereigener Sialinsäuren die Detektion durch das Immunsystem erschwert.

In den letzten Jahren wurden zunehmend Resistenzen gegenüber Clindamycin und Erythromycin (bis zu 90 % der Isolate in Südchina, 25 % in Großbritannien) sowie gegenüber Aminoglykosiden und Fluorchinolonen verzeichnet. Steigende Raten von multiresistenten GBS mit z. T. verminderter Penicillinempfindlichkeit wurden in China und Japan festgestellt. Auch Vancomycinresistenz bei invasiver GBS-Erkrankung wurde in Einzelfällen beschrieben. Schließlich scheint die Aufnahme GBS-kontaminierter Muttermilch eine Infektionsquelle einer LOS zu sein, z. B. im Fall einer Mastitis. Sie kann ohne Sanierung zu rekurrenden Infektionen führen.

„Neonatale Streptokokkennische“ und Modifikation des Mikrobioms

Wie in jeder ökologischen Nische besteht auch im Gastrointestinaltrakt ein Wettbewerb verschiedener Bakterienpezies um Platz und Nahrung. Beispiele eines solchen kompetitiven Wachstums zwischen verschiedenen *Streptococcus*-Gattungen sind z. B. die Hemmung des Wachstums von *S. mutans*, dem häufigsten Erreger von Karies, im dentalen Biofilm nach vorangegangenem Einbringen von *S. sanguinis* [27]. Für GBS konnte im Mausmodell eine Reduktion der vaginalen Besiedlung durch Kolonisation mit *S. salivarius* oder *Lactobacillus reuteri* erreicht werden. Ein Antagonismus von GBS und *L. reuteri* bei der vaginalen Kolonisation konnte durch eine kontrollierte randomisierte Studie bei schwangeren Frauen bestätigt werden. Das therapeutische Potenzial von Probiotika auf die neonatale GBS-Sepsis ist nicht gezeigt worden. Jedoch konnten in einer spektakulären Studie aus Indien durch die Verabreichung von

Lactobacillus plantarum plus Fructooligosacchariden an Neugeborene >35 SSW eine signifikante Reduktion der Sepsisrate erreicht werden [28]. Bestätigende Studien in anderen Kohorten Risikoneugeborener stehen jedoch aus.

Präventive Strategien

Vaginales „seeding“

Ein Pilotstudie von Dominguez-Bello et al. [29] zeigte, dass die postnatale Exposition gegenüber mütterlichen Vaginalsekreten zur partiellen Umprogrammierung des Mikrobioms von per Kaiserschnitt entbundenen Neugeborenen in Richtung dem spontan geborener Kinder führt. Da hochwertige klinische Studien zu dem Vorgehen fehlen und dieses potenzielle Risiken birgt, z. B. die Übertragung von Pathogenen wie GBS und Viren, wird es von vielen Fachgesellschaften (z. B. [30]) derzeit nicht empfohlen. Es wird davon ausgegangen, dass die „Mikrobiom-Nachteile“ der Kaiserschnittentbindung durch Haut-zu-Haut-Kontakt von Mutter und Kind sowie ausschließliches Stillen bis zum 6. Lebensmonat zumindest teilweise ausgeglichen werden können.

Prä-, Pro- und Postbiotika

Vielversprechende Konzepte zur Förderung einer vorteilhaften Darmflora in Fällen, in denen sich antibiotische Therapien nicht vermeiden lassen, sowie bei Frühgeborenen sind die Applikation von Prä-, Pro- und Postbiotika sowie Spendermilch für Kinder, die keine eigene Muttermilch erhalten können. Für Prä- und Probiotika, die teilweise trotz dürftiger Evidenzlage unkritisch zur Vermeidung von bestimmten Erkrankungen (z. B. Allergien) eingesetzt werden, werden dringend hochwertige Studien mit standardisierten Wirkstoffen benötigt [31].

Multiresistenzen und Kolonisationscreening

Aus der Tatsache, dass Erreger, die intensivmedizinisch behandelte Früh- und Neugeborene besiedeln, mit den

in der Blutkultur nachgewiesenen Sepsiserregern korrelieren, ergeben sich wichtige Implikationen für die Auswahl der empirischen Antibiotikatherapie im individuellen Behandlungsfall und krankenhaushygienische Konsequenzen. Die wissenschaftliche Evidenz für den infektionspräventiven Nutzen des in Deutschland empfohlenen Kolonisationscreenings ist allerdings eingeschränkt. In anderen EU-Ländern wird ein solches Screening von den zuständigen nationalen Gremien nicht befürwortet, aber trotzdem von bis zu 40 % aller Neugeborenenintensivstationen durchgeführt. In monozentrischen Analysen von deutschen Kliniken kommen die Autoren zu dem Schluss, dass ein Kolonisationscreening zur Vermeidung von Infektionsausbrüchen wichtig ist, u. a. bei Verlegung zuvor hospitalisierter Neugeborener.

» Die Evidenz für den infektionspräventiven Nutzen des Kolonisationscreenings ist eingeschränkt

Die global bedeutsame Zunahme von multiresistenten Erregern (MRE; z. B. *Acinetobacter baumannii*, insbesondere in Asien und Afrika) lässt eine steigende MRE-Besiedlungsrate bei Neugeborenen in naher Zukunft vorhersehen. Daraus erwächst ein hoher Anspruch an die Infrastruktur von neonatologischen Intensivstationen in Bezug auf personelle Ausstattung, bauliche Gegebenheiten und Implementierung von Antibiotic-Stewardship-Programmen (s. unten). Inwiefern das sich entwickelnde Ökosystem „Mikrobiom“ MRE kontrollieren kann, ist Gegenstand aktueller Forschungsanstrengungen. Die Restriktion iatrogenen Störfaktoren für das Mikrobiom und die Förderung physiologischer Aspekte, z. B. „single family rooms“ auf Intensivstationen, können zukünftig einen wesentlichen Beitrag leisten.

Antibiotic-Stewardship-Programme

Die Einführung von Antibiotic-Stewardship-Programmen in der Perinatalmedizin kann bei der Vermeidung von Resistenzbildung und Risikominimierung für Dysbiose bei Mutter und Neugeborenem einen wichtigen Beitrag leisten. Eine kritische Diskussion um den Zeitpunkt der perioperativen Wundinfektionsprophylaxe bei Kaiserschnitt (30 min vor Schnitt vs. nach Abnabeln) ist aus neonatologischer Sicht angebracht. Möglicherweise können in Zukunft sehr geburtsnahe quantitative Erregerlastbestimmungen (quantitative Polymerase-Kettenreaktion, qPCR) zur optimierten Indikationsstellung für die IAP gegen GBS führen, im Sinne eines „Diagnostic-Stewardship-Programms“.

Fazit für die Praxis

- Eine beträchtliche Anzahl an Neugeborenen ist frühen Störfaktoren des sich entwickelnden Mikrobioms ausgesetzt.
- Assoziationsstudien geben Hinweise darauf, dass ein gestörtes Mikrobiom die Langzeitgesundheit beeinträchtigen kann; kausale Zusammenhänge müssen geprüft werden.
- Frühgeborene, die eine Sepsis erleiden, haben bereits vor deren Auftreten ein gestörtes Mikrobiom, das v. a. durch eine geringere Diversität und den Mangel an schützenden Spezies (z. B. Bifidobakterien) auffällt.
- Mikrobiom und Immunität reifen gemeinsam; spezifische Immunfaktoren werden teilweise nur für einen kurzen Zeitraum nach Geburt wirksam.
- Die Infektion mit GBS kann sowohl aus einer „Langzeitkolonisation“ von Darmmukosa oder Nasopharyngealtrakt entstehen oder als exogene Infektion mit kurzer Inkubationszeit ausgelöst werden.
- Dem positiven Effekt der Intrapartum-Antibiotikaphylaxe zur Vermeidung der GBS-Infektion stehen potenziell negative Einflüsse auf das Mikrobiom bei exponierten Kindern gegenüber.

- Neugeborene profitieren von Antibiotic-Stewardship-Programmen, die bereits pränatal wirksam werden.
- Die Inokulation des Neugeborenen mit dem mütterlichen Mikrobiom des Genitaltrakts (Seeding) nach Kaiserschnittgeburt kann nach gegenwärtiger Datenlage nicht empfohlen werden.
- Gezielte Modifikationen des Mikrobioms von Risikoneugeborenen sollten in randomisierten kontrollierten Studien evaluiert werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. Henneke

Center for Chronic Immunodeficiency & Center for Pediatrics, Universität Freiburg
Breisacher Str. 115, 79106 Freiburg, Deutschland
philipp.henneke@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. C. Härtel

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Deutschland
christoph.haertel@uksh.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Henneke ist Sprecher des PRIMAL-Konsortiums (Prägung der Immunität am Lebensbeginn, BMBF). C. Härtel leitet die klinische Studie des PRIMAL-Konsortiums zum Einfluss von Bifidobakterien/Lactobazillen auf die Entwicklung einer Dysbiose bei Frühgeborenen von 28 bis 32 Schwangerschaftswochen. M. Freudenhammer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Lafolie J et al (2018) Assessment of blood enterovirus PCR testing in paediatric populations with fever without source, sepsis-like disease, or suspected meningitis: A prospective, multicentre, observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 18(12):1385–1396
2. Stoll BJ et al (2004) Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 292(19):2357–2365
3. Carl MA et al (2014) Sepsis from the gut: the enteric habitat of bacteria that cause late-onset neonatal bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 58(9):1211–1218

4. Robert-Koch-Institut (2013) *Epidemiologisches Bulletin* 42
5. Stewart CJ et al (2017) Longitudinal development of the gut microbiome and metabolome in preterm neonates with late onset sepsis and healthy controls. *Microbiome* 5:75. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0295-1>
6. Graspeuntner S et al (2018) Gut dysbiosis with Bacilli dominance and accumulation of fermentation products precedes late-onset sepsis in preterm infants. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy882>
7. Dominguez-Bello MG et al (2019) Role of the microbiome in human development. *Gut*. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317503>
8. Dominguez-Bello MG et al (2010) Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(26):11971–11975
9. Arboleya S et al (2012) Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol Lett* 79(3):763–772
10. Jess T (2014) Microbiota, antibiotics, and obesity. *N Engl J Med* 371(26):2526–2528
11. Penders J et al (2006) Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 118(2):511–521
12. Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA (2011) Human milk glycometabolites and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(11):4653–4658
13. Josefsdottir KS, Baldrige MT, Kadmon CS, King KY (2017) Antibiotics impair murine hematopoiesis by depleting the intestinal microbiota. *Blood* 129(6):729–739
14. Deshmukh HS et al (2014) The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to *Escherichia coli* K1 sepsis in neonatal mice. *Nat Med* 20(5):524–530
15. de Agüero MG et al (2016) The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science* 351(6279):1296–1302
16. Härtel C et al (2017) *Lactobacillus acidophilus*/Bifidobacterium infantis probiotics are associated with increased growth of VLBW among those exposed to antibiotics. *Sci Rep* 7(1):5633
17. Madrid L et al (2017) Infant group B streptococcal disease incidence and serotypes worldwide: Systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis* 65(2):S160–S172
18. Da Cunha V et al (2014) Streptococcus agalactiae clones infecting humans were selected and fixed through the extensive use of tetracycline. *Nat Commun* 5:4544
19. Herting E et al (2017) Prophylaxe der Neugeborenen sepsis (frühe Form) durch Streptokokken der Gruppe B (in Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin AWMF 024-020). *Z Geburtshilfe Neonatol* 221(03):122–129. <https://doi.org/10.1055/s-0043-105207>
20. Elling R et al (2014) Synchronous recurrence of group B streptococcal late-onset sepsis in twins. *Pediatrics* 133(5):e1388–e1391
21. Manning SD, Springman AC, Lehotzky E, Lewis MA, Whittam TS, Davies HD (2009) Multilocus sequence types associated with neonatal group B streptococcal sepsis and meningitis in Canada. *J Clin Microbiol* 47(4):1143–1148
22. Toyofuku M et al (2017) Effects of Intrapartum antibiotic prophylaxis on neonatal acquisition of group B streptococci. *J Pediatr* 190:169–173.e1
23. Bain CC et al (2014) Constant replenishment from circulating monocytes maintains the ma-

- crophage pool in adult intestine. *Nat Immunol* 15(10):929–937
24. Chassin C et al (2010) miR-146a mediates protective innate immune tolerance in the neonate intestine. *Cell Host Microbe* 8(4):358–368
 25. Ulas T et al (2017) S100-alarmin-induced innate immune programming protects newborn infants from sepsis. *Nat Immunol* 18(6):622–632
 26. Korir ML, Manning SD, Davies HD (2017) Intrinsic maturational neonatal immune deficiencies and susceptibility to group B streptococcus infection. *Clin Microbiol Rev* 30(4):973–989
 27. Kreth J, Merritt J, Shi W, Qi F (2005) Competition and coexistence between streptococcus mutans and streptococcus sanguinis in the dental biofilm. *J Bacteriol* 187(21):7193–7203
 28. Panigrahi P et al (2017) A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature* 548(7668):407–412
 29. Dominguez-Bello MG et al (2016) Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med* 22(3):250–253
 30. Haahr T et al (2018) Vaginal seeding or vaginal microbial transfer from the mother to the caesarean-born neonate: A commentary regarding clinical management. *BJOG* 125(5):533–536
 31. Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR; Probiotics in Preterm Infants Study Collaborative Group (2016) *Bifidobacterium breve* BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 387(10019):649–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01027-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01027-2)