

UNIVERSITÄT ULM

Aus der Sektion
Neonatalogie und Pädiatrische Intensivmedizin

Leiter: Prof. Dr. F. Pohlandt

der Universitätskinderklinik und Poliklinik Ulm

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. K.-M. Debatin

**Der Stellenwert eines Antigen-Schnelltests auf Gruppe-B-Streptokokken
in der neonatologischen Infektionsdiagnostik**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin an der
Medizinischen Fakultät der
Universität Ulm

vorgelegt von Andreas Dieter Ott aus Stuttgart
2000

Amtierender Dekan: Prof. Dr. G. Gierschik

1. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Pohlandt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. A. Podbielski

Tag der Promotion: 26. April 2001

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Bedeutung der Neugeboreneninfektion mit Gruppe-B-Streptokokken	5
1.2	Taxonomie und Morphologie des Erregers	5
1.3	Epidemiologie	6
1.4	Pathogenese und Klinik	6
1.5	Labormethoden zur Nachweis einer Infektion	8
1.5.1	Blutbild	8
1.5.2	C-reaktives Protein (CRP)	8
1.5.3	Interleukin-6	9
1.5.4	Interleukin-8	9
1.5.5	Nachweis des gruppenspezifischen Polysaccharidantigens von GBS	9
1.6	Fragestellung	11
2	Patienten und Methoden	12
2.1	Patienten	12
2.2	Methoden	12
2.2.1	Studientyp	12
2.2.2	Studienprogramm und Einschlußkriterien	12
2.2.3	Ausschlußkriterien	13
2.2.4	Klinische Definition einer bakteriellen Infektion	13
2.2.5	Gruppenzuordnung	13
2.2.6	Kontrollgruppe	14
2.2.7	Datenerhebungsbogen	14
2.2.8	Methoden zur Bestimmung der laborchemischen Parameter	15
2.2.9	Statistische Methoden	15
2.2.10	Bildung verschiedener Fallkombinationen	16
3	Ergebnisse	18
3.1	Gesamtzahl der getesteten Neugeborenen	18
3.2	Untersuchungsgruppe LA-Test positiver Neugeborener	18
3.3	Untersuchungsgruppe LA-Test negativer Neugeborener	18
3.4	Verteilung der eingeschlossenen Kinder auf die Infektionsgruppen	19
3.5	Berechnung der statistischen Größen	20
3.5.1	Bemerkungen zur Statistik	20
3.5.2	Berechnung der Ergebnisse für Fall 1	21
3.5.3	Berechnung der Ergebnisse für Fall 2	21
3.5.4	Berechnung der Ergebnisse für Fall 3	22
3.5.5	Berechnung der Ergebnisse für Fall 4	22
3.5.6	Übersicht der fallbezogenen Ergebnisse	23
4	Diskussion	24
4.1	Bewertung der Ergebnisse	24
4.2	Definition der Infektionsgruppen	24
4.3	Nachteile einer retrospektiven Studie	26
4.4	Schlußfolgerung	27
5	Zusammenfassung	28
	Anhang	29
	Literaturverzeichnis	30
	Danksagung	34

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIDS	engl. = acquired immunodeficiency syndrome
BB	Blutbild
B	positiver (Test-)Befund
\bar{B}	negativer (Test-)Befund
BK	Blutkultur
ca.	zirka
CRP	C-reaktives Protein
E	erkrankt (lt. Definition)
\bar{E}	nicht erkrankt (lt. Definition)
fN	falsch Negativ
GBS	β -hämolisierende Streptokokken der Serogruppe B
GSE	Gegenstromelektrophorese
h	Stunde(n)
I/T-Q	immature/total-Quotient (bei neutrophilen Granulozyten)
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
Inf.	Infektion
KFZ	Kapillarfüllzeit
L	Liter
LA	Latexagglutination
LT	Lebensstage
max.	maximal
mg	Milligramm
min.	minimal
neg.	negativ
NG	Neugeborene
pos.	positiv
RDS	engl. : respiratory distress syndrome (Atemnotsyndrom)
rN	richtig Negativ
rP	richtig Positiv
Tab.	Tabelle
°C	Grad Celsius

1 Einleitung

1.1 Bedeutung der Neugeboreneninfektion mit Gruppe-B-Streptokokken

Septische Infektionen der Früh- und Neugeborenen zählen heute neben Asphyxie und Mißbildungen zu den häufigsten akut lebensbedrohlichen Erkrankungen in dieser Altersgruppe^{22, 29}. Zahlreiche Erreger (Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen) können vor und während der Geburt von der Schwangeren auf das Kind übertragen werden. Aber auch nosokomiale Infektionen spielen bei Neugeborenen eine nicht unbedeutende Rolle. Eine gefährliche und verhältnismäßig häufige Neugeboreneninfektionen, besonders nach vorzeitigem Blasensprung und bei Frühgeburtlichkeit, ist die Infektion durch β -hämolisierende Streptokokken der serologischen (Lancefield-)Gruppe B (*Streptococcus agalactiae*).

1.2 Taxonomie und Morphologie des Erregers

Die Spezies *S. agalactiae* gehört innerhalb der Gattung *Streptococcus* zu den pyogenen Streptokokken²⁵. Sie sind, wie alle Angehörigen dieser Gattung, grampositive, katalasenegative Kokken, enthalten keine Zytochrome und vermehren sich fakultativ anaerob. Sie sind sporenlos und treten in Zweier- oder Kettenform auf. Das Temperaturoptimum beträgt 37°C. Humane und bovine Stämme sind im allgemeinen gut differenzierbar³³. Alle Mitglieder der beschriebenen Spezies, und nur sie, besitzen das Gruppe-B-Polysaccharid; einem sowohl auf der Zelloberfläche als auch auf der Plasmamembranseite mit immunelektronenmikroskopischen Methoden nachweisbaren²⁰ und aus vier unterschiedlichen Oligosacchariden bestehenden Strukturmolekül. Es diffundiert in bestimmter Menge in die Umgebung und wird beim Infizierten in der Niere konzentriert und mit dem Harn in nachweisbaren Mengen ausgeschieden.

Durch den Besitz von Kapselpolysacchariden (*Substanz „S“*) und sog. c-Proteine können die GBS derzeit in sechs sichere (Ia, Ib, II, III, IV, V) und mehrere vorläufige Typen eingeteilt werden²⁰. Diese typenspezifischen Kapselpolysaccharide werden heute aufgrund ihrer ausgeprägten antiphagozytären Wirkung als ein wesentlicher Virulenzfaktor angesehen.

1.3 Epidemiologie

Streptokokken der Gruppe B besiedeln den Nasen-Rachen-Raum, die äußeren Gehörgänge, Vagina und Rektum und gehören zu den sexuell übertragbaren Erregern. Der untere Gastro-Intestinaltrakt wurde bei asymptomatischen, erwachsenen Trägern als das primäre Erregerreservoir beschrieben¹⁰. Insgesamt ist die invasive Infektion beim Erwachsenen mit einer jährlichen Inzidenz von 2,4 schweren Erkrankungen pro 100000 Personen von untergeordneter Bedeutung. Sie wurde als Harnwegsinfektion, Wundinfektion, Endometritis, Chorioamnionitis, Pyelonephritis, Meningitis, Arthritis und Endokarditis beschrieben und ist hauptsächlich auf immungeschwächte, an Tumoren leidende, seltener auch AIDS-kranke oder transplantierte Patienten geschränkt³⁹. Eine wesentlich größere Bedeutung, sowohl zahlenmäßig als auch infektionsepidemiologisch, kommt den neonatalen Infektionen und den Infektionen junger Säuglinge zu, wobei die asymptomatische, vaginale und rektale Besiedelung der Schwangeren eine wesentliche Quelle der Übertragung darzustellen scheint. Der Erreger kann entweder präpartal durch Aszension oder während des Geburtsvorgangs auf das Kind übertragen werden. Die Inzidenz einer Infektion mit GBS wird mit 1,3 bis 3 pro 1000 Lebendgeborenen angegeben⁵, das entspricht ca. 1200 bis 1500 erkrankten Kindern in Deutschland pro Jahr. Die Mortalität liegt heute noch bei ca. 10%¹⁶. Inzidenz und Mortalität zeigen eine umgekehrt proportionale Assoziation zum Gestationsalter und zur Reife des Neugeborenen.

1.4 Pathogenese und Klinik

Wesentliche Faktoren für das Angehen einer GBS-Infektion sind die Höhe der Keimzahl, die Immunkompetenz des Neugeborenen und Virulenz des Erregertyps.

Hohen Keimzahlen ist das Neugeborene in der Regel dann ausgesetzt, wenn es über einen kolonisierten Geburtsweg zur Welt kommt. Bei 5-30% aller Schwangeren läßt sich am Ende der Schwangerschaft GBS in der Scheide nachweisen, in 50-60% erfolgt unter der Geburt eine Kolonisierung des Kindes, von diesen erkrankt etwa jedes hundertste^{16,19}. Das Risiko steigt bei vorzeitigem Blasensprung kontinuierlich an, innerhalb der ersten 15 Stunden auf das etwa Zehnfache. Nur bei ca. 10% der mit GBS besiedelten Neugeborenen konnten die Erreger bei der Mutter nicht nachgewiesen werden¹⁹.

Die Immunkompetenz ist vor allem bei Frühgeborenen durch die um bis zu 2/3 niedrigeren IgG-Spiegel im Vergleich zum reifen Neugeborenen beeinträchtigt. Insbesondere opsonierendes IgG₂, das sich u.a. gegen die Polysaccharide von bekapselten Bakterien richtet, ist im Regelfall reduziert. Spezielles IgG₂ gegen GBS fehlt desweiteren bei 25% bis 40% der Schwangeren gänzlich – und damit auch beim Feten²². Diese und weitere immunologische Faktoren, wie z.B. die verminderte Bindungsfähigkeit der neutrophilen Granulozyten und verminderte Konzentrationen an Komplementfaktoren, führen dazu, daß vor allem Frühgeborene schneller eine Sepsis mit foudroyantem Verlauf und hoher Komplikationsrate entwickeln können²².

Klinisch wird seit den Untersuchungen von Baker et al (1973)³ zwischen einer frühen Form („early onset“) der GBS-Infektion, innerhalb der ersten Lebensstage, und einer späten („late onset“), mit Ausbruch in der 2-12 Lebenswoche unterschieden.

Die frühe Form der GBS-Sepsis beginnt meist sehr schnell post partum. Das insgesamt recht uncharakteristische Bild zeichnet sich durch eine plötzliche, manchmal auch protrahierte klinische Verschlechterung des Zustands und einem fast immer auftretenden Atemnotsyndrom (RDS) aus. In diesem Zusammenhang beobachtet man Atemstörungen wie Tachy-, Brady- oder Apnoe¹⁵, Nasenflügeln, Stöhnen, Knorksen und damit verbunden blaßgrau-ikterisches oder zyanotisches Hautkolorit und eine verlängerte Kapillarfüllzeit. Weitere klinische Zeichen können sein: Tachy-, Bradykardie, Muskelhypotonie, Lethargie, zerebrale Krampfanfälle, opisthotone Haltung, Temperaturschwankungen, gastrointestinale Symptome (Blähungen, Diarrhoe, Erbrechen, Regurgitationen, verminderter Appetit) sowie Hepatosplenomegalie^{22, 23, 5}. Die oben beschriebene Übertragung vor und während der Geburt scheint bei der early-onset-Form der Erkrankung von vorrangiger Bedeutung zu sein. Auch stellt diese Form der Erkrankung nach Auffassung der meisten Autoren die häufigere und wegen ihres raschen Verlaufs auch die prognostisch ungünstigere dar.

Die späte Form tritt meist als eine protrahiert verlaufende Meningitis in Erscheinung. Als Übertragungswege sind dabei die postpartale Infektion des Säuglings von der Mutter her, auch durch das Stillen²⁶, wie auch die Übertragung durch Pflegepersonal und durch andere Säuglinge beschrieben worden. Die Late-Onset-Disease kann also durchaus als nosokomiale Infektion aufgefaßt werden^{1, 7}.

Aus der Fülle der beschriebenen, oft gegensätzlichen und sehr variabel auftretenden Symptome kann bereits geschlossen werden, daß eine sichere klinische Diagnose nur schwer zu stellen ist. Durch die gesteigerte Infektionsmorbidity der Neugeborenen und die hohe

Letalitätsrate der GBS-Erkrankung von bis zu 50% sollte schon der kleinste Verdacht auf ein infektiöses Geschehen zu weitergehenden diagnostischen Maßnahmen Anlaß geben^{29, 4}.

1.5 Labormethoden zur Nachweis einer Infektion

1.5.1 Blutbild

Während der „akuten Phase“ einer bakteriellen Infektion fallen Veränderungen bei der Gesamtleukozytenzahl und Verschiebungen im Verhältnis von unreifen und reifen neutrophilen Granulozyten auf⁴⁰, die auch als Linksverschiebung bezeichnet und quantitativ z.B. mittels des I/T-Quotienten (I=immature, T=total neutrophil) dargestellt werden⁴³. Der I/T-Quotient ist sowohl vom Gestationsalter als auch vom Lebensalter abhängig²⁸ und hat bei einer hohen Sensitivität^{9, 27, 30, 37} nur eine geringe Spezifität^{27, 37} bezüglich bakterieller Infektionen.

Bezüglich der Gesamtleukozytenzahl läßt sich feststellen, daß bei infizierten Neugeborenen altersabhängig sowohl Leukozytopenien als auch Leukozytosen beobachtet werden können. Die Streubreite der Werte ist sowohl bei gesunden als auch bei kranken Kindern groß. Sowohl die Gesamtzahl der Leukozyten als auch die Zahl der neutrophilen Granulozyten sind demzufolge - für sich allein genommen - von geringerer diagnostischer Bedeutung^{23, 22}.

1.5.2 C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP ist ein Pentamer aus identischen Untereinheiten, gehört der beta-Globulinfraktion an und seine Konzentration korreliert meist mit der BSG. Es wird bei den meisten entzündlichen und neoplastischen Erkrankungen neu in der Leber gebildet und ist im Serum gut nachweisbar. Für die Früherkennung einer Infektion bei Neugeborenen ist CRP jedoch nicht geeignet, da es erst mit deutlicher Verzögerung im Verlaufe der Erkrankung ansteigt. Mathers et al³¹ zeigte, daß die Sensitivität von CRP von zunächst 22% (bei Aufnahme) auf 61% (nach 22-24h) stieg. Aus diesem Grunde wird CRP heute eher als Steuerungsparameter für die Dauer einer antibiotischen Therapie¹³ und zum Ausschluß einer vermuteten Infektion nach 24h verwendet³¹.

1.5.3 Interleukin-6

IL-6 spielt eine wichtige Rolle als Induktor der Synthese von CRP in der Leber. Dieser Mechanismus legte die Hypothese nahe, IL-6 könne ein früher Infektionsparameter sein. 1994 wurde von Buck et al¹¹ gezeigt, daß IL-6 (vor allem in Kombination mit CRP) einen sensitiven Parameter für die frühe Diagnose von neonatalen Infektionen darstellt (Sensitivität bei BK- und CRP-positiven NG: 73%, bei klinischer Sepsis ohne pos. BK 87%; Spezifität: 78%).

1.5.4 Interleukin-8

IL-8 ist ein proinflammatorisches Chemokin, das vorrangig von Monozyten, Makrophagen und Endothelzellen produziert wird und eine wichtige Rolle bei der Induktion einer Abwehrreaktion spielt. Für das IL-8 konnte gezeigt werden, daß es eine ähnliche Sensitivität (57% bei BK-positiven oder klinisch erkrankten Kindern, 92% bei Kombination mit CRP) und Spezifität (75%) wie das IL-6 besitzt¹⁴. Die deutlich schnellere und 24-stündige Durchführbarkeit der IL-8-Bestimmung hat dazu jedoch dazu geführt, daß in der klinischen Praxis das IL-8 präferiert wird.

1.5.5 Nachweis des gruppenspezifischen Polysacharidantigens von GBS

Der Nachweis des gruppenspezifischen Polysacharidantigens (GSP) zur Diagnose einer GBS-Infektion bei Neugeborenen wurde erstmals 1977 von Rhodes et al³⁶ mit Hilfe der Gegenstromelektrophorese (GSE) durchgeführt. Heute sind aufgrund der ebenfalls hohen Sensitivität, der schnelleren Durchführbarkeit und der relativ langen Haltbarkeit der benötigten Reagenzien überwiegend Verfahren im Einsatz, die auf einer Agglutinationsreaktion beruhen. Hierbei werden mit poly- oder monoklonalen Antikörpern beladene Trägerpartikel und geeignete Proben (z.B. Liquor, Urin, Serum) zusammengebracht. Zur Steigerung der Sensitivität ist bei einigen Nachweissystemen eine enzymatische bzw. säurevermittelte Extraktion des Gruppenantigens der GBS erforderlich. In Gegenwart der homologen Antigene erfolgt dann die Bildung schon mit bloßem Auge sichtbarer Agglutinate. Als Trägerpartikel werden insbesondere Polystyrol-Latexpartikel von 0,81µm Durchmesser

(Latexagglutination) oder Zellen bestimmter S.-aureus-Stämme (Koagglutination) benutzt²⁴. Eine parallel durchgeführte Negativkontroll-Suspension mit γ -Globulin-beschichteten Trägerpartikeln dient zum Erkennen einer etwaigen unspezifischen Agglutination. Diese kann durch Immunglobuline mit Rheumafaktoraktivität, Komplementfaktoren und andere Proteine bedingt sein.

Eine Studie von Ingram et al.²¹ zeigte, daß sich im Urin von allen zugelassenen Körperflüssigkeiten das Antigen am besten nachweisen läßt.

Die von den Herstellern und in der Literatur beschriebenen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte schwanken erheblich. Tabelle 1 zeigt eine Auswahl von Ergebnissen:

Tab. 1 Zusammenfassung von Angaben zur Sensitivität und Spezifität verschiedener LA-Tests mit Urinproben

Quelle	N+ / N-	Hersteller	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	pos. / neg. Präd. (%)
Ingram et al ⁶	17a / -	W	88-100		
Hachey et al ¹⁷	15a / -	W	27		
Williamson et al ⁴²	10b / 226	W	90	70	12 / -
Baker et al ²¹	19a / 41	W	94,7	96,4	
McIntosh et al ³²	17b / 171	W	88	98	79 / 99
Rabalais et al ³⁴	20a / 22	W	90	81	56 / 99,7
Rench et al ³⁵	18a(7a)/42	D	78 / 100c	90 / 92c	
Becker et al ⁸	71a / -	W/D	53,5		
Harris et al ¹⁸	6a / -	W	66		

W= Wellcogen Strep B (Murex Diagnostica), polyklonal

D=Directigen (Bectin-Dickinson), damals noch monoklonal

N = Zahl untersuchter kranker (+) bzw. gesunder (-) Kinder

a = krank definiert als (GBS-)BK od. Liquorkultur positiv

b = krank definiert durch klinische/andere Definition (z.B. oberflächliche Abstrichkulturen)

c = konzentrierter Urin wurde getestet

Die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse wird stark eingeschränkt durch unterschiedliche Definitionen für ein erkranktes NG (s.Tab.1 a/b), uneinheitliche Vorbehandlung der Proben (Urin konzentriert / nicht konzentriert) und geringe Fallzahlen. Für die teilweise häufiger festgestellten falsch positiven Ergebnisse werden u.a. Kreuzreaktionen mit anderen Erregern³⁸, Verunreinigung des Urins mit Oberflächenkeimen³⁸, Aufnahme von Antigen über den GI-Trakt ohne manifeste Erkrankung^{2,6} und andere Ursachen^{38,18} verantwortlich gemacht.

1.5.6 Kulturen, Abstriche, Ausstriche

Eine zweifelsfreie ätiologische Diagnose ist nur durch Anzüchten der Streptokokken aus Blut und/oder Liquor möglich. Die Erregerkultur ist auch auf blutfreien Nährböden möglich, dauert mindestens 24-48 Stunden und ist somit für die Diagnostik bzw. die frühzeitige Intervention bei Verdacht auf eine Neugeborenenensepsis nicht geeignet. Außerdem stellte Webber et al (1990)⁴¹ fest, daß sich nur in 46% der untersuchten Kinder mit einer early-onset-Pneumonie eine positive BK finden ließ. Auch der Nachweis von grampositiven Kettenkokken im Magenaspirat und die Anzüchtung von oberflächlich gewonnenen Proben (Ohr, Nase, Nabel, Anus) sind für eine schnelle bzw. spezifische Diagnostik nicht geeignet

1.6 Fragestellung

Trotz vielfältiger Nachweismethoden stellt die frühe Diagnose einer Neugeboreneninfektion mit GBS immer noch ein erhebliches Problem dar. Um die eigene Situation auch im Hinblick auf eventuell andere klinische Bedingungen als z.B. in US-Staaten besser beurteilen zu können, sollen mittels einer retrospektiven Studie folgende Fragen geklärt werden:

1. Wie ist der positive und negative Vorhersagewert eines LA-Tests (LA) auf GBS, d.h. wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein Kind mit positivem / negativem Testergebnis tatsächlich bakteriell erkrankt / nicht erkrankt ist? (Prädiktion eines pos. / neg. Tests)
2. Wie hoch ist der Anteil negativer Ergebnisse eines GBS-LA-Tests im Urin, bezogen auf ein, nach unserer Definition, nicht bakteriell erkranktes Kollektiv Neugeborener? (Spezifität des Tests)
3. Wie hoch ist der Anteil positiver LA-Testergebnisse bei, nach unserer Definition, bakteriell erkrankten Neugeborenen? (Sensitivität des Tests)

Die Zuordnung eines "positiven", d.h. mit GBS erkrankten Kindes bzw. eines negativen, d.h. nicht bakteriell erkrankten Kindes soll dabei unter verschiedenen Definitionen geschehen, die sowohl klinische Erkenntnisse, als auch laborchemische und bakteriologische Nachweisverfahren berücksichtigen (s. Tab. 2, Kap. 2.2.10).

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Alle auf GBS getesteten Proben stammen von Neugeborenen der Ulmer Universitätskinderklinik in der Zeit vom 25.06.1991 bis zum 16.09.1998, bei denen ein Verdacht auf eine bakterielle Infektion bestand. Die Ergebnisse der Tests wurden vom Labor der Sektion Neonatologie in zeitlicher Reihenfolge registriert. Da bei positivem Ausgang der Latex-Test teilweise mehrfach wiederholt wurde, ergeben sich Unterschiede bei der Gesamtzahl der Tests und der Zahl der untersuchten Kinder. Dies wurde bei der Auswertung berücksichtigt und korrigiert. Bei negativem oder unspezifischem Testausgang wurden die Tests nicht wiederholt, die Anzahl der negativen Proben entspricht also der Zahl negativer Kinder.

2.2 Methoden

2.2.1 Studientyp

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse (Fallkontrollstudie).

2.2.2 Studienprogramm und Einschlusskriterien

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Kindern wurde innerhalb der ersten vier Lebensstage mindestens ein Latextest auf GBS-Antigen, eine CRP-Bestimmung, ggf. eine BK sowie eine klinische Untersuchung durchgeführt und ausreichend dokumentiert. Es wurde eine Hauptgruppe GBS-LA positiver Patienten und eine GBS-LA negative Kontrollgruppe gebildet. Nach den laborchemischen, bakteriologischen und klinischen Befunden wurden die Patienten dann vier Infektionsgruppen zugeordnet. Aus den gewonnenen Daten soll die Spezifität und Sensitivität sowie die positive und negative Korrektheit des Latextests bezüglich einer early-onset-Infektion ermittelt werden.

2.2.3 Ausschlußkriterien

Patienten, bei denen die erforderliche Diagnostik nicht innerhalb der ersten 4 Lebenstage durchgeführt werden konnte, wurden von der Erhebung ausgeschlossen, da diese Kinder nicht mehr sicher einer *early*-onset-Infektion zugeordnet werden können. Außerdem mußten die Befunde bzw. Untersuchungsergebnisse entweder auf einem Neonatalerhebungsbogen, einem Arztbrief oder den Labordokumenten gut leserlich festgehalten sein. Konnte keines dieser Dokumente aufgefunden werden, wurde das Kind ebenfalls ausgeschlossen. Desweiteren wurden Kinder ausgeschlossen, deren Befunde auf dem Neonatalerhebungsbogen offensichtlich unvollständig oder unklar waren (z.B. NE: „Kind bekam 10 Tage Antibiose...“, aber keine Angaben zum CRP und kein klinischer Befund), und sich der dazugehörige Arztbrief oder die Akte nicht finden ließen.

2.2.4 Klinische Definition einer bakteriellen Infektion

Mindestens 2 Symptome aus verschiedenen Kategorien mußten deutlich dokumentiert sein.

Kategorie 1: Apnoe, Cyanose, Tachypnoe, Atemnot (=respiratory distress), Nasenflügeln

Kategorie 2: Bradykardie, Tachykardie

Kategorie 3: muskuläre Hypotonie, Krämpfe

Kategorie 4: Blässe, verlängerte KFZ ($\Rightarrow >3s$)

Kategorie 5: Lethargie, Irritiertheit

Kategorie 6: Fieber, Untertemperatur

Diese Eingruppierung wurde für Arbeiten von Mathers et al³¹ und Buck et al¹¹ entwickelt und wurde in leicht modifizierter Form übernommen.

2.2.5 Gruppenzuordnung

Zur Durchführung der Untersuchung wurden alle GBS-LA positiven Kinder folgenden Infektionsgruppen zugeordnet:

Gruppe 1: Nicht infiziert / Infektion unwahrscheinlich

Definition: keine Erhöhung von CRP, auch nicht bei initialer IL-6 / IL-8-Erhöhung.

Gruppe 2: Infektion möglich

Definition: CRP-Erhöhung auf >10mg/L aber keine klinische Infekt-Symptomatik.

Gruppe 3: Infektion wahrscheinlich

Definition: CRP-Erhöhung auf >10mg/L und klinische Infekt-Symptomatik.

Gruppe 4: Infektion

Definition: Kriterien der Gruppe 3 und Nachweis von GBS in der Blut- und/oder Liquorkultur.

2.2.6 Kontrollgruppe

Eine Kontrollgruppe aus GBS-LA negativen Kindern wurde gebildet, indem aus der Laborliste der getesteten Kinder jeweils das zeitlich nächste negativ getestete Kind (das nicht unter die Ausschlußkriterien fällt) nach einem positiven Laborbefund ausgewählt wurde. Durch dieses Vorgehen wurde, etwa im Vergleich zu einer reinen Zufallsauswahl, eine gleichmäßigere Verteilung der positiven und negativen Tests über den gesamten relevanten Untersuchungszeitraum sichergestellt. Um eine möglichst fehlerfreie Nachweisreaktion sicherzustellen, wurde für jeden Agglutinationstest neues Labormaterial (neue Testkarte, Einmalspatel) verwendet. Die Kinder der Kontrollgruppe wurden nach den selben Kriterien wie die positiven Kinder den genannten Infektionsgruppen zugeteilt.

2.2.7 Datenerhebungsbogen

Siehe Anhang

2.2.8 Methoden zur Bestimmung der laborchemischen Parameter

Das CRP wurde im Institut für Klinische Chemie der Universität Ulm unter Verwendung eines kinetischen nephelometrischen Immunassays (TIA) der Firma Beckman, München bestimmt.

Beim Latex-Agglutinationstest wurde streng nach den Vorschriften des Herstellers (Wellcogen Strep B, Murex Diagnostica) vorgegangen. Die Urinproben wurden vor der Testung standardmäßig ca. 5 Minuten lang im kochenden Wasserbad erhitzt und danach zentrifugiert. Sie wurden danach nicht konzentriert. Eine etwaige unspezifische Agglutination wurde mittels einer parallel verwendeten Negativkontroll-Suspension erkannt.

2.2.9 Statistische Methoden

Definition der verwendeten Größen:

Die Sensitivität wie auch die Spezifität beschreiben die Güte eines diagnostischen Untersuchungsverfahrens.

Sensitivität:

Die Sensitivität beschreibt den Anteil der Kranken (E) mit positivem Testbefund (B) bezogen auf alle kranken Personen.

$$\text{Spezifität} = \frac{rP}{rP + fN} = P\left(\frac{B}{E}\right)$$

Spezifität:

Anteil der richtig erkannten Gesunden, wobei „gesund“ hier gedeutet, daß der Untersuchte die zu diagnostizierende Krankheit nicht hat, vielleicht aber eine andere.

$$\text{Spezifität} = \frac{rN}{rN + fP} = P\left(\frac{\bar{B}}{\bar{E}}\right)$$

Prädiktiver Wert eines positiven Testergebnisses:

Der positive Vorhersagewert (Prädiktion) zeigt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Person mit positivem Testbefund (B) wirklich erkrankt (E) ist.

$$pos.Vorhersage = \frac{rP}{rP + fP} = P\left(\frac{E}{B}\right)$$

Prädiktiver Wert eines negativen Testergebnisses:

Der negative Vorhersagewert zeigt den Anteil der zu Recht negativen Befunde an der Gesamtzahl der negativen Testergebnisse.

$$neg.Vorhersage = \frac{rN}{rN + fN} = P\left(\frac{\bar{E}}{\bar{B}}\right)$$

2.2.10 Bildung verschiedener Fallkombinationen

Der Goldstandard zum Nachweis einer bakteriellen Infektion ist die erfolgreiche Anzucht des Erregers aus (Blut-, CSF-, Gewebe-, Urin-) Proben des Patienten. Bezogen auf bakterielle Infektionen bei Neugeborenen konnte jedoch gezeigt werden, daß bei nur 7% - 46% der erkrankten Kinder eine positive BK zu finden war^{11, 13, 14, 41}. Aus diesem Grund wurden zur Durchführung dieser Studie weitere Kriterien zur Definition von "krank" (rP) bzw. "gesund" (rN) herangezogen und daraus verschiedene Kombinationen (Fälle 1 - 4) der Infektionsgruppen 1 - 4 definiert. So konnten schließlich sowohl klinische Aspekte, als auch laborchemische und bakteriologische Nachweisverfahren in unterschiedlichem Maße berücksichtigt werden (s. Tab. 2).

Tab. 2 Zuordnungen der stat. Parameter zu den Infektionsgruppen aus 2.2.5

Fall 1	
richtig positiv (rP ₁)	LA-positiv und in Infektionsgruppe 4
falsch positiv (fP ₁)	LA-positiv und in Infektionsgruppe 1, 2 oder 3
richtig negativ (rN ₁)	LA-negativ und in Infektionsgruppe 1
falsch negativ (fN ₁)	LA-negativ und in Infektionsgruppe 2, 3 oder 4
Fall 2	
richtig positiv (rP ₂)	LA-positiv und in Infektionsgruppe 3 oder 4
falsch positiv (fP ₂)	LA-positiv und in Infektionsgruppe 1 oder 2
richtig negativ (rN ₂)	LA-negativ und in Infektionsgruppe 1
falsch negativ (fN ₂)	LA-negativ und in Infektionsgruppe 2, 3 oder 4
Fall 3	
richtig positiv (rP ₃)	LA-positiv und in Infektionsgruppe 2, 3 oder 4
falsch positiv (fP ₃)	LA-positiv und in Infektionsgruppe 1
richtig negativ (rN ₃)	LA-negativ und in Infektionsgruppe 1
falsch negativ (fN ₃)	LA-negativ und in Infektionsgruppe 2, 3 oder 4
Fall 4	
richtig positiv (rP ₄)	LA-positiv und in Infektionsgruppe 3 oder 4
falsch positiv (fP ₄)	LA-positiv und in Infektionsgruppe 1 oder 2
richtig negativ (rN ₄)	LA-negativ und in Infektionsgruppe 1 oder 2
falsch negativ (fN ₄)	LA-negativ und in Infektionsgruppe 3 oder 4
Definition der Gruppen: 1 = nicht infiziert, 2 = Inf. möglich, 3 = Inf. wahrscheinlich, 4 = Infektion rP: richtig positiv, fN: richtig negativ, fP: falsch positiv, fN: falsch negativ	

Tab. 3 Übersicht zu den Fallkonstellationen von Tab. 2

	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Gr. 4
Fall 1	rN ₁			rP ₁
Fall 2	rN ₂		rP ₂	
Fall 3	rN ₃	rP ₃		
Fall 4	rN ₄		rP ₄	
Definition der Gruppen: 1 = nicht infiziert, 2 = Inf. möglich, 3 = Inf. wahrscheinlich, 4 = Infektion rP: richtig positiv, fN: richtig negativ, fP: falsch positiv, fN: falsch negativ				

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtzahl der getesteten Neugeborenen

Zwischen dem 25.06.1991 und dem 16.09.1998 wurden 3651 Urinproben von 3530 Kindern mittels des Latextests „Wellcogen Strep B“ der Firma Murex Diagnostica auf GBS untersucht. Darunter waren 214 positive, 3418 negative und 19 unspezifische Reaktionen.

Tab. 4 Verteilung der LA-Testergebnisse auf die einzelnen Patienten

	positiv	negativ	unspezifisch	gesamt
LA-Tests	214	3418	19	3651
Patienten	93	3418	19	3530

3.2 Untersuchungsgruppe LA-Test positiver Neugeborener

Gesamtzahl Neugeborener mit positivem Latextest:	93
Patient bei Testung älter als 4 LT:	5
zunächst in Studiengruppe aufgenommen:	88
8 Befunde nachträglich ausgeschlossen wegen	
-Akte oder Erhebungsbogen nicht auffindbar:	5
-Daten nicht vollständig ermittelbar:	3
<u>Studiengruppe:</u>	<u>80</u>

3.3 Untersuchungsgruppe LA-Test negativer Neugeborener

Gesamtzahl Neugeborener mit negativem Latextest:	3440
Patient bei Testung älter als 4 LT:	ca. 230
durch Paarbildung in <u>Kontrollgruppe</u> aufgenommen:	<u>80</u>

3.4 Verteilung der eingeschlossenen Kinder auf die Infektionsgruppen

Tab. 5 Verteilung der pos. / neg. Kinder auf die Infektionsgruppen

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	gesamt
LA-positiv	32	19	20	9	80
LA-negativ	66	6	8	0	80

Definition der Gruppen: 1 = nicht infiziert, 2 = Inf. möglich, 3 = Inf. wahrscheinlich, 4 = Infektion

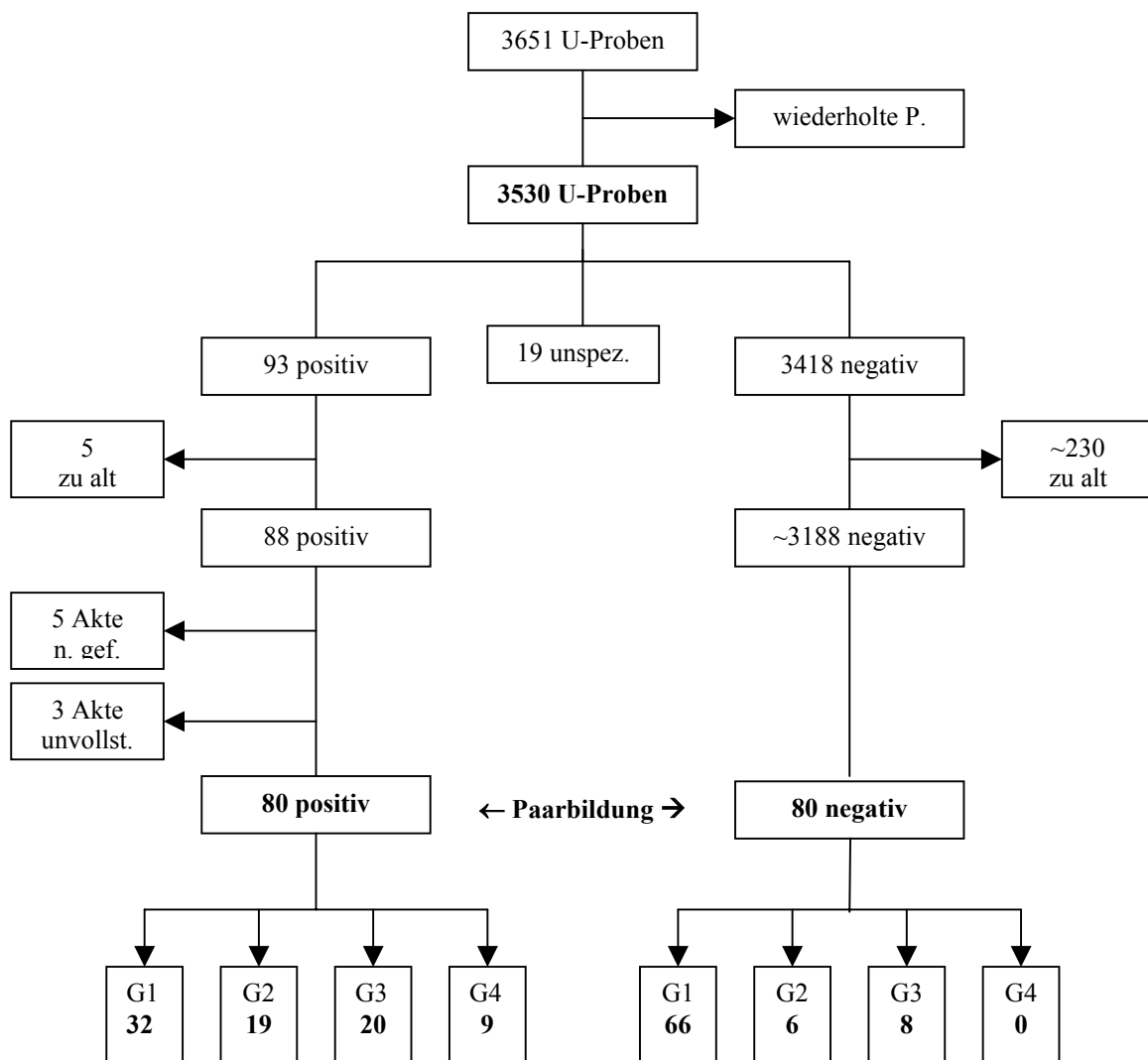


Abb. 1 Schema des Studienablaufs mit Darstellung der Zwischenergebnisse
 G1 = nicht infiziert, G2 = Inf. möglich, G3 = Inf. wahrscheinlich, G4 = Infektion (s.2.2.5)

3.5 Berechnung der statistischen Größen

3.5.1 Bemerkungen zur Statistik

Da es sich bei dieser Studie um eine Fallkontroll- und nicht um eine Kohortenstudie handelt, ist die Berechnung der positiven und negativen Prädiktion des Tests ohne weiteres möglich. Auch lassen sich hierfür Vertrauensgrenzen (95%-Konfidenzintervalle) angeben. Aussagen zur Sensitivität und Spezifität lassen sich aufgrund dieses Studiendesigns nur bedingt machen: Hierfür hätte man zunächst, im Sinne einer Kohortenstudie, eine Gruppe sicher erkrankter bzw. nicht erkrankter Kinder bilden müssen, die dann einem LA-Test unterzogen hätten werden müssen. Ist jedoch die Inzidenz der Erkrankung ($P(E)$) und die Wahrscheinlichkeit eines positiven (Test-)Befunds ($P(B)$) bekannt, kann mittels der Formel von Bayes eine ungefähre Aussage zur Sensitivität und Spezifität gemacht werden. Zwar sind allgemeine Angaben zur Inzidenz von GBS-Erkrankungen vorhanden⁵, diese beziehen sich aber auf ein anderes Kollektiv Neugeborener, d.h. nicht auf Neugeborene, bei denen primär bereits ein Infektionsverdacht bestand. In der vorliegenden Untersuchung wurden daher die erforderlichen Werte aus den Untersuchungsdaten errechnet.

Aufgrund dieser Rahmenbedingungen ist die errechnete Sensitivität und Spezifität nur mit erheblichen Einschränkungen zu verwenden und soll deshalb auch nur für die Fallkonstellationen 1 (Goldstandard) und 4 (Praxisbeispiel) errechnet werden. Angaben zu den Vertrauensgrenzen sind aufgrund der o.g. Unsicherheitsfaktoren nicht möglich.

Formeln (mod. n. Bayes)

Sensitivität:

$$P(B/E) = \frac{P(E/B) * P(B)}{P(E/B) * P(B) + P(E/\bar{B}) * P(\bar{B})}$$

Spezifität:

$$P(\bar{B}/\bar{E}) = \frac{P(\bar{E}/\bar{B}) * P(\bar{B})}{P(\bar{E}/\bar{B}) * P(\bar{B}) + P(\bar{E}/B) * P(B)}$$

B=(Test-)Befund, E=(GBS-)Erkrankung

3.5.2 Berechnung der Ergebnisse für Fall 1

Tab. 6a Berechnung der positiven und negativen Prädiktion für Fall 1

	rP	rN	fP	fN	95%-Grenze ¹²
	9	66	71	14	
pos. Präd.:	$rP / (rP + fP) = 9 / (9 + 71) = 0,1125$			$\approx 11 \%$	5,28-20,28
neg. Präd.:	$rN / (rN + fN) = 66 / (66 + 14) = 0,825$			$\approx 83 \%$	72,38-90,09
Fall 1: [rP=LA pos. Gr.4], [rN=LA neg. Gr.1] ges: gesamt, pos: positiv, neg: negativ, rP: richtig positiv, fN: richtig negativ, fP: falsch positiv, fN: falsch negativ, Gr: Gruppe					

Tab. 6b Berechnung der Spezifität und Sensitivität für Fall 1 (n. Bayes)

Spezifität:	$P(\bar{B} / \bar{E}) = \frac{P(\bar{E} / \bar{B}) * P(\bar{B})}{P(\bar{E} / \bar{B}) * P(\bar{B}) + P(\bar{E} / B) * P(B)} =$ $\frac{1 * 0,9737}{1 * 0,9737 + 0,8875 * 0,0263} = 0,977$	$\approx 98 \%$
Sensitivität:	$P(B / E) = \frac{P(E / B) * P(B)}{P(E / B) * P(B) + P(E / \bar{B}) * P(\bar{B})} =$ $\frac{0,1125 * 0,0263}{0,1125 * 0,0263 + 0 * 0,9737} = 1,000$	$= 100 \%$
Fall 4: B=(Krankheits-)Befund, E=(Latextest-)Ergebnis P(B)=pos. LA-Proben/Gesamtproben=93/3530=0,0263		

3.5.3 Berechnung der Ergebnisse für Fall 2

Tab. 7 Berechnung der positiven und negativen Prädiktion für Fall 2

	rP	rN	fP	fN	95%-Grenze ¹²
	29	66	51	14	
pos. Präd.:	$rP / (rP + fP) = 29 / (29+51) = 0,362$			$\approx 36\%$	25,79-47,76
neg. Präd.:	$rN / (rN + fN) = 66 / (66 + 14) = 0,825$			$\approx 83\%$	72,38-90,09
Fall 2: [rP=LA pos. Gr.3-4], [rN=LA neg. Gr.1] ges: gesamt, pos: positiv, neg: negativ, rP: richtig positiv, fN: richtig negativ, fP: falsch positiv, fN: falsch negativ, Gr: Gruppe					

3.5.4 Berechnung der Ergebnisse für Fall 3

Tab. 8 Berechnung der positiven und negativen Prädiktion für Fall 3

	rP	rN	fP	fN	95%-Grenze ¹²
	48	66	32	14	
pos. Präd.:	$rP / (rP + fP) = 48 / (48 + 32) = 0,6$			= 60 %	48,44-70,80
neg. Präd.:	$rN / (rN + fN) = 66 / (66 + 14) = 0,825$			≈ 83 %	72,38-90,09
Fall 3: [rP=LA pos. Gr.2-4], [rN=LA neg. Gr.1] ges: gesamt, pos: positiv, neg: negativ, rP: richtig positiv, fN: richtig negativ, fP: falsch positiv, fN: falsch negativ, Gr: Gruppe					

3.5.5 Berechnung der Ergebnisse für Fall 4

Tab. 9a Berechnung der positiven und negativen Prädiktion für Fall 4

	rP	rN	fP	fN	95%-Grenze ¹²
	29	72	51	8	
pos. Präd.:	$rP / (rP + fP) = 29 / (29 + 51) = 0,362$			≈ 36 %	25,79-47,76
neg. Präd.:	$rN / (rN + fN) = 72 / (72 + 8) = 0,9$			= 90 %	81,24-95,58
Fall 4: [rP=LA pos. Gr.3-4], [rN=LA neg. Gr.1-2] ges: gesamt, pos: positiv, neg: negativ, rP: richtig positiv, fN: richtig negativ, fP: falsch positiv, fN: falsch negativ, Gr: Gruppe					

Tab. 9b Berechnung der Spezifität und Sensitivität für Fall 4 (n. Bayes)

Spezifität:	$P(\bar{B} / \bar{E}) = \frac{P(\bar{E} / \bar{B}) * P(\bar{B})}{P(\bar{E} / \bar{B}) * P(\bar{B}) + P(\bar{E} / B) * P(B)} =$ $\frac{0,9 * 0,9737}{0,9 * 0,9737 + 0,6375 * 0,0263} = 0,981$	≈ 98 %
Sensitivität:	$P(B / E) = \frac{P(E / B) * P(B)}{P(E / B) * P(B) + P(E / \bar{B}) * P(\bar{B})} =$ $\frac{0,3625 * 0,0263}{0,3625 * 0,0263 + 0,1 * 0,9737} = 0,089\%$	≈ 9 %
Fall 4: B=(Krankheits-)Befund, E=(Latextest-)Ergebnis		

3.5.6 Übersicht der fallbezogenen Ergebnisse

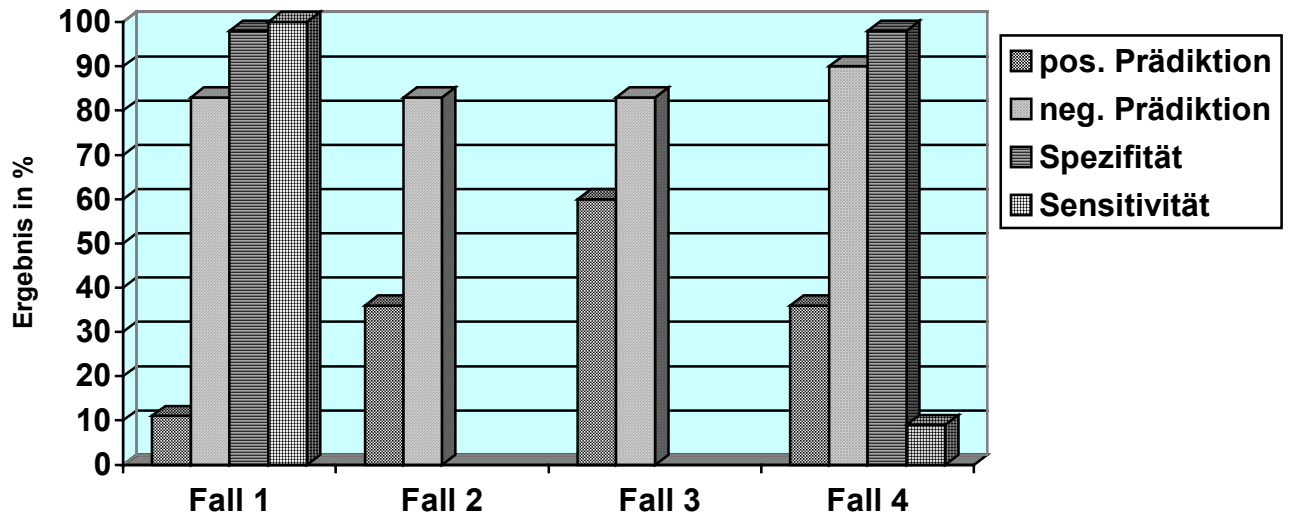


Abb. 2 Prädiktion, Spezifität und Sensitivität in Bezug auf die in Tab. 2 definierten Fallgruppen

4 Diskussion

4.1 Bewertung der Ergebnisse

Trotz vielfältiger Methoden zum Nachweis einer Infektion stellt die rechtzeitige Diagnose einer B-Streptokokken-Erkrankung beim Neugeborenen immer noch ein erhebliches Problem dar. Manche der Verfahren sind zwar sehr spezifisch, aber wenig sensitiv oder relativ langwierig (BK, Liquorkultur), andere sind sensitiv aber wenig spezifisch (BB, Linksverschiebung, klinische Zeichen). CRP wird erst relativ spät signifikant hoch. IL-6 bzw. IL-8 scheinen geeignete Parameter zum frühen Nachweis einer Infektion zu sein. Ihnen fehlt jedoch die Erregerspezifität und (noch) eine breite Etablierung.

Beim Nachweis des gruppenspezifischen Antigens der Gruppe-B-Streptokokken mittels eines Latex-Tests glaubte man zunächst, ein sensitives, spezifisches und schnelles Verfahren gefunden zu haben, das zudem noch einfach in der Durchführung und relativ preiswert war. Im Laufe der Zeit kam es jedoch zu den unterschiedlichsten Aussagen, was die Güte dieses Tests anging. Sensitivitäten zwischen 27% und 100% und Spezifitäten zwischen 70% und 98% wurden genannt (Tab.1). Nur wenige Angaben zu den Vorhersagewerten (Prädiktion eines Testergebnisses) waren in den Studien enthalten. Keine der Studien wurde in Deutschland durchgeführt. Um die eigene Situation auch im Hinblick auf eventuell andere klinische Bedingungen als z.B. in US-Staaten besser beurteilen zu können, wurde mittels einer retrospektiven Datenanalyse (Fallkontrollstudie) von insgesamt 160 Fällen festgestellt, daß ein Latex-Agglutinationstest auf Gruppe-B-Streptokokken zu einem frühen Zeitpunkt eine Hilfe zur Therapieentscheidung bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion von Neugeborenen sein kann.

4.2 Definition der Infektionsgruppen

Ein besonderes Problem bei Studien dieser Art stellt die Definition der kranken Kinder dar. Bei früheren Studien wurde oftmals nur ein positives BK-Ergebnis als Definition für „krank“ akzeptiert^{8,34}. Wie schon unter 1.5.6 beschrieben, werden damit jedoch verhältnismäßig viele kranke Kinder übersehen. Ein anderer Vorschlag war, ein Kind schon dann als „krank“ zu

klassifizieren, wenn man mit einer oberflächlich gewonnenen Probe GBS anzüchten konnte und klinische Infektionszeichen hinzukamen³².

In dieser Arbeit wurden daher verschiedene Definitionsgruppen gebildet, die teilweise eher optimierten (Fall 1), teils eher klinisch-praktischen Bedingungen (Fall 2-4) Rechnung tragen.

Fall 1: Wenn, wie bei dieser Konstellation, ausschließlich "harte" Kriterien, also positive Blut-/Liquorkultur auf GBS für „krank“ und keinerlei Infektzeichen, weder klinisch noch laborchemisch, für „gesund“ als Maßstab angelegt werden, dann sind 11% der Kinder mit positivem Ergebnis im Latextest nach der hier angewandten Definition an GBS erkrankt und 83% der Kinder mit negativem Latextest gesund (d.h. nicht bakteriell erkrankt). Für die Sensitivität und Spezifität ergeben sich für diese Fallkonstellation scheinbar ausgezeichnete Werte (100% / 98%), die im wesentlichen auf die Tatsache zurückzuführen sind, daß *alle* sicher an GBS erkrankten Kinder (9 von 160) auch positive Testergebnisse hatten. Diese Ergebnisse müssen jedoch aufgrund der verhältnismäßig kleinen Gesamtzahl BK-positiver Kinder kritisch gesehen werden.

Fall 2: Hier wurden Kinder dann als krank definiert, wenn Sie der Infektionsgruppe 3 oder 4 zugeordnet werden konnten. Insbesondere die Gruppe 3 sollte hier näher betrachtet werden: Sie beinhaltet Kinder mit klinischen *und* laborchemischen Zeichen einer bakteriellen Infektion im allgemeinen Sinne. Der "Goldstandard" zum Nachweis der gesuchten Infektion, also die kulturelle Anzüchtung von GBS, wurde nicht vorausgesetzt. Demzufolge kann auch nur bedingt von Sensibilität bzw. Prädiktion im herkömmlichen Sinne gesprochen werden. Die Definition "krank" in Bezug auf GBS-Erkrankung muß hier also unter Vorbehalt gesehen werden, entspricht aber durchaus dem Vorgehen auch anderer Studien (Tab.1). Daß der GBS-LA-Test prinzipbedingt nur Kinder mit einer Ausscheidung von GBS-GSP nachweisen kann, führt dazu, daß nur bei einem relativ kleinen Teil der als "krank" definierten Kinder auch ein positives Ergebnis im GBS-LA-Test erwartet werden kann. Unter diesen Rahmenbedingungen konnte gezeigt werden, daß 36% der positiven Latextests auch mit einem bakteriell erkrankten Kind assoziiert waren, andererseits erreichte der negative Vorhersagewert 83%.

Fall 3: Hier wurden Kinder auch dann als erkrankt definiert, wenn lediglich eine CRP-Erhöhung (mit oder ohne weiteren Infektzeichen) festgestellt wurde. Der positive

Vorhersagewert des Testes erreichte damit 60%. Die kulturelle Anzüchtung von GBS, wurde auch hier nicht vorausgesetzt. Deshalb gelten auch hier die bei Fall 2 gemachten Einschränkungen.

Fall 4: Diese Konstellation wurde definiert, um die Rolle des CRP etwas genauer zu beleuchten: Wurde das alleinige Vorliegen einer CRP-Erhöhung ohne weitere Zeichen einer Infektion noch als "gesund" akzeptiert und der Gruppe 3 + 4 (Kindern mit CRP und Klinik und/oder BK+) als "krank" gegenübergestellt, so erhöhte sich der negative Vorhersagewert zwar auf 90%, allerdings lag die positive Prädiktion dann - wie im Fall 2 - nur noch bei 36%. Die Sensitivität betrug für diese Fallkonstellation 9% und die Spezifität 98%, was im Rahmen des Leistungsvermögens eines spezifischen Tests auf GBS plausibel erscheint.

4.3 Nachteile einer retrospektiven Studie

Die Schwierigkeiten bei der Durchführung dieser retrospektiven Studie lagen zum einen in der Unvollständigkeit oder gar Unauffindbarkeit einzelner Akten oder sonstiger Aufzeichnungen, zum anderen in der wahrscheinlich variierenden Beurteilung der klinischen Symptome und deren anschließenden Dokumentation. Da erfahrungsgemäß eher zu wenig als zuviel dokumentiert wird, wurde die Zuordnung zur klinisch auffälligen Gruppe 3 bzw. 4 relativ großzügig vorgenommen: Schon die Aufzeichnung von zwei Einzelsymptomen aus zwei der insgesamt sechs unterschiedlichen Symptomgruppen führte zur klinischen Verdachtsdiagnose.

Bei der Auswertung der Arztbriefe und Erhebungsbögen wurde davon ausgegangen, daß ein positiver CRP-, BK- oder Liquorbefund auch dokumentiert worden wäre, andernfalls wurde ein negatives Ergebnis angenommen. Obwohl die Niederschrift eines positiven Laborbefunds oder eines klinischen Symptoms sicherlich zu einer guten Dokumentation gehört, kann man nicht sicher sein, daß dies stets auch erfolgte. Die Gruppe der nach klinischen oder laborchemischen Gesichtspunkten kranken Kinder könnte also höher sein, als bei der Auswertung angenommen.

4.4 Schlußfolgerung

Unter Berücksichtigung der genannten Definitionen und Einschränkungen sind folgende Kernaussagen in Bezug auf eine GBS-Erkrankung bei Neugeborenen zu treffen:

11% / 36% / 60% der Kinder mit positivem Latextest sind sicher (BK+) / wahrscheinlich (CRP+ u. klinische Zeichen) / möglicherweise (CRP+) krank.

83% / 10% der Kinder mit negativem Latextest sind gesund / möglicherweise krank.

Die Sensitivität kann je nach Definition für "krank" zwischen 100% (BK+) und 9% (CRP+ u. klinische Zeichen) schwanken.

Der Latex-Agglutinationstest der Firma Wellcogen kann zu einem frühen Zeitpunkt eine Hilfe zur Therapieentscheidung sein. Insbesondere ein positives Testergebnis sollte zu erhöhter Aufmerksamkeit und guter klinischer Überwachung des Kindes führen. Eine antibiotische Therapie sollte ggf. auch ohne weitere Hinweise auf eine bakterielle Infektion erwogen werden.

5 Zusammenfassung

Bei 3530 zwischen 1991 und 1998 auf Gruppe-B-Streptokokken (GBS)-Antigen im Urin untersuchten Früh- und Neugeborenen fanden sich 93 Kinder mit positivem Testergebnis. Es wurde eine Studiengruppe aus 80 positiven und eine Kontrollgruppe aus 80 negativen Kindern gebildet. Bei allen Kindern wurden Daten bezüglich C-reaktivem Protein (CRP), klinischem Status (hinsichtlich einer bakteriellen Infektion) und Blut-/Liquorkultur erhoben.

Unter verschiedenen Definitionen für "krank" bez. "nicht krank" wurden positive und negative Prädiktion sowie Sensitivität und Spezifität des GBS-Latex-Agglutinationstests ermittelt. Im wesentlichen konnte in Bezug auf eine Infektion mit GBS festgestellt werden, daß 11% der Kinder mit positivem Test sicher (kultureller Erregernachweis) krank sind und 36% der Kinder wahrscheinlich krank sind (CRP+ u. klinische Zeichen).

83% der Kinder mit negativem Antigentest sind nicht krank (bezüglich einer Infektion). Wurde für die Definition "krank" ausschließlich eine positive Blut-/Liquorkultur akzeptiert, ergab sich eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 98%; wurde der Erregernachweis nicht explizit gefordert, sank die Sensitivität erwartungsgemäß deutlich ab (auf 9%).

Der Latex-Agglutinationstest kann zu einem frühen Zeitpunkt eine Hilfe zur Therapieentscheidung sein. Insbesondere ein positives Testergebnis sollte zu erhöhter Aufmerksamkeit und guter klinischer Überwachung des Kindes führen. Eine antibiotische Therapie sollte ggf. auch ohne weitere Hinweise auf eine bakterielle Infektion erwogen werden.

Anhang

Befundbogen zur Auswertung der erhobenen Daten:

Name: Geb. :	Station: <input type="checkbox"/> K1 <input type="checkbox"/> K3 <input type="checkbox"/> 5a <input type="checkbox"/> 5b <input type="checkbox"/> _____	[Kleber]
		Film : <input type="checkbox"/> Akte ausgewertet <input type="checkbox"/> Brief <input type="checkbox"/> Neugeb.-Erhebung
Labor: <u>GBS-Antigen:</u> <input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/> neg. am _____ LT <u>II-8:</u> <input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> keine Daten (0-70pg/ml) → _____ pg/ml am _____ LT → _____ pg/ml am _____ LT <u>CRP:</u> <input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> keine Daten (0-10 mg/dl) → _____ mg/dl am _____ LT → _____ mg/dl am _____ LT → _____ mg/dl am _____ LT <u>BK:</u> <input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> keine Daten → Keim: _____ am _____ LT → Keim: _____ am _____ LT <u>sonst. Kulturen:</u> <input type="checkbox"/> _____		BLIP: <input type="checkbox"/> nicht auf Mikrofilm <input type="checkbox"/> nicht im Archiv <input type="checkbox"/> nicht auf Station Klinik: <u>Kategorie 1:</u> <input type="checkbox"/> Apnoe <input type="checkbox"/> Tachypnoe <input type="checkbox"/> Cyanose <input type="checkbox"/> Atemnot (respiratory distress) <input type="checkbox"/> Nasenflügeln <u>Kategorie 2:</u> <input type="checkbox"/> Bradykardie <input type="checkbox"/> Tachykardie <u>Kategorie 3:</u> <input type="checkbox"/> muskuläre Hypotonie <input type="checkbox"/> Krämpfe <u>Kategorie 4:</u> <input type="checkbox"/> Blässe <input type="checkbox"/> verl. KFZ (≥3s) <u>Kategorie 5:</u> <input type="checkbox"/> Lethargie <input type="checkbox"/> Irritiertheit <u>Kategorie 6:</u> <input type="checkbox"/> Fieber <input type="checkbox"/> Untertemperatur
Vaginalabstrich der Mutter: GBS <input type="checkbox"/> pos. / <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> Frühgeborenes in der _____ Woche		Gruppe: 1 2 3 4

Literaturverzeichnis

1. Anthony B F, Okada D M, Hobel C J: Epidemiology of the group b streptococcus maternal and nosocomial sources for infant acquisitions. *J Pediatr* 95: 431-436 (1979)
2. Ascher D P, Wilson S, Mendiola J, Fischer G W: Group B streptococcal LA testing in neonates. *J Pediatr* 199: 458-461 (1991)
3. Baker C J, Barrett F F, Gordon R C, Yow M D: Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group b: A study of 33 infants. *J Pediatr* 82: 724-729 (1973)
4. Baker C J, Barrett F F: Group B streptococcal infections in infants. *J Am Med Assoc* 230: 1158-1160 (1974)
5. Baker C J, Edwards M S: Group B streptococcal infections. In: Remington S J and Klein J O (Hrsg) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 3rd ed., Saunders, Philadelphia, 742-811 (1990)
6. Baker C J, Rench M A: Commercial latex agglutination for detection of group B streptococcal antigen in body fluids. *J Pediatr* 102: 393-395 (1983)
7. Baker C J: Summary of the workshop on perinatal infections due to group b streptococcus. *J Infect Dis* 136: 137-152 (1977)
8. Becker J A, Ascher D P, Mendiola J, Yoder B, Weisse M, Waecker N, Heroman W M, Davis C, Fajardo J E, Fischer G W: False negative urine latex particle agglutination testing in neonates with group B streptococcal bacteremia. *Clin Pediatr* 32: 367-471 (1993)
9. Berger C, Uehinger J, Ghelfi D, Fanconi S: Comparison of c-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. *Eur J Pediatr* 154: 138-144 (1995)
10. Brady L J, Daphtary U D, Ayoub E M, Boyle D P: Two novel antigens associated with group B streptococci identified by a rapid twostage radioimmunoassay. *J Infect Dis* 158: 965-972 (1988)
11. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F: Interleukin-6: A Sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 93: 54-58 (1994)
12. Diem K, Lentner C: *Wissenschaftliche Tabellen*. In: Geigy J R (Hrsg.) *Documenta Geigy*, 7. Aufl., Geigy AG, Pharma, Basel, S.93 (1969)
13. Ehl S, Gering B, Bartmann P, Hoegel J, Pohlandt F: C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 99: 216-221 (1997)

14. Franz A R, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F: Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and c-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics* 99: 447-453 (1999)
15. Graves G R, Rhodes P G: Tachycardia as a sign of early onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis* 3: 404-406 (1984)
16. Günther E: Streptokokken III, B-Streptokokken, Diagnostische Bibliothek, *Laboratoriumsmedizin* 41: 1-8 (1996)
17. Hachey W E, Wiswell T E: Limitations of the usefulness of urine latex particle agglutination tests and hematologic measurements in diagnosing neonatal sepsis during the first week of life. *J Perinatol* 12: 240-245 (1992)
18. Harris M C, Deuber C, Polin R A, Nachamkin I: Investigation of apparent false-positive urine latex particle agglutination tests for the detection of group B streptococcus antigen. *J Clin Microbiol* 27: 2214-2217 (1989)
19. Holzwarth M: Ätiologie, Pathogenese und pathologische Anatomie der neonatalen B-Streptokokken-Erkrankung. *medizinische Dissertation, Universität Ulm* 1980
20. Hunolstein C von, D'Ascenzi S, Wagner B, Jelinkova J, Alfarone G, Recchia S, Wagner M, Orefici G: Immunochemistry of capsular type polysaccharide and virulence properties of type VI streptococcus agalactiae (group-b streptococci). *Infect Immun* 61: 1272-1280 (1993)
21. Ingram D L, Suggs D M, Pearson A W: Detection of group b streptococcal antigen in early-onset and late-onset group B streptococcal disease with the Wellcogen Streptokokken B latex agglutination test. *J Clin Microbiol* 16: 656-658 (1982)
22. Johnson A M: Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. *Diagnose & Labor: Laboratoriumsblätter* 41: 187-192 (1991)
23. Karitzky D, Kampmann B, Gauchel F D: Neugeborenensepsis und bakterielle Neugeboreneninfektion. *Geburtsh Frauenheilk* 46: 37-42 (1986)
24. Kaufhold A, Lütticken R: Serologische Verfahren des direkten Erregernachweises (Antigennachweis). In: Burkhardt F (Hrsg.) *Mikrobiologische Diagnostik*, 1. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York, 710-713 (1992)
25. Kawamura Y, Hou X G, Sultana F, Miura H, Ezaki T: Determination of the 16 r RNA sequences of streptococcus mitis and streptococcus gordonii and phylogenetic relationship among members of the genus streptococcus. *Int J System Bacteriol* 45: 406-408 (1995)
26. Kenny J F, Zedd, A J: Recurrent group b streptococcal disease in an infant associated with the ingestion of infected mother's milk. *J Pediatr* 91: 158-159 (1977)
27. Krediet T, Gerards L, Fleer A, van Stekelenburg G: The predictive value of CRP and I/T-ratio in neonatal infection. *J Perinat Med* 20: 479-485 (1992)

28. Lloyd B W, Oto A: Normal values for mature and immature neutrophils in very preterm babies. *Arch Dis Child* 57: 233-235 (1982)
29. Lütticken R, Sternschulte W, Günther H, Eibach H W, Bolte A: Neugeborenen-Sepsis und -Meningitis durch Gruppe-B-Streptokokken: Klinik, Diagnose, Therapie und Prophylaxe. *Deutsches Ärzteblatt, Sonderdruck* 18: 1-5 (1983)
30. Manroe B L, Rosenfeld C R, Weinberg A G, Browne R: The differential leucozyte count in the assessment and outcome of early-onset neonatal group b streptococcal disease. *J Pediatr* 91: 632-637 (1977)
31. Mathers N J, Pohlandt F: Diagnostic audit of c-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr* 146: 147-151 (1987)
32. McIntosh EDG, Jeffery H E: Clinical application of urine antigen detection in early onset group B streptococcal disease. *Arch Dis Child* 67: 1198-1200 (1992)
33. Pattison I H, Matthews P R J, Howell D G: The type classification of group-b streptococci, with special reference to bovine strains apparently lacking in type polysaccharide. *J Pathol Bacteriol* 69: 51-60 (1955)
34. Rabalais G P, Bronfin D R, Daum R S: Evaluation of a commercially available latex agglutination test for rapid diagnosis of group B streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 6: 177-181 (1987)
35. Rench M A, Metzger T G, Baker C J: Detection of Group B Streptococcal Antigen in Body Fluids by a Latex-Coupled Monoclonal Antibody Assay. *J Clin Microbiol* 20: 852-854 (1984)
36. Rhodes P G, Hall R T: Countercurrent immunoelectrophoresis (CIE) of urine: A rapid diagnostic tool for group B streptococcal sepsis in the neonate. *J Pediatr* 91:833-833 (1977)
37. Rodwell R L, Taylor K M, Tudehope D I, Gray P H: Hematologic scoring system in early diagnosis of sepsis in neutropenic newborns. *Pediatr Infect Dis J* 12: 372-376 (1993)
38. Sanchez P J, Siegel J D, Cushion N B, Threlkeld N: Significance of a positive urine group b streptococcal latex agglutination test in neonates. *J Pediatr* 116: 601-606 (1990)
39. Schwarz B, Schuchat A, Oxtoby M J, Cochi S L, Hightower A, Broome C V: Invasive group b streptococcal disease in adults. *JAMA* 266: 1112-1114 (1991)
40. Todd J K: Diagnostic value of peripheral white blood cell and differential cell count. *Am J Dis Child* 127: 810-816 (1974)
41. Webber S, Wilkinson A R, Lindsell D, Hope PL, Dobson S R, Isaacs D: Neonatal pneumonia. *Arch Dis Child* 65(2): 207-211 (1990)

42. Williamson M, Fraser S H, Tilse M: Failure of the urinary group b streptococcal antigen test as a screen for neonatal sepsis. *Arch Dis Child* 65: F109-F111 (1995)
43. Zipursky A, Palko J, Milner R, Akzenua G I: The hematology of bacterial infections in premature infants. *Pediatrics* 57: 839-853 (1976)

Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. F. Pohlandt für die außerordentlich engagierte Betreuung und stets schnelle Durchsicht der Manuskripte sowie Frau S. Schmid für die Durchführung der Latextests und deren langjähriger gewissenhaften Dokumentation.