

Intrapartale Antibiotikaprophylaxe

Auswirkungen auf das Kind?

Seraina Baumgartner
S16543852

Jessica Vetterli
S16172363

Departement Gesundheit
Institut für Hebammen

Studienjahr: HB16

Eingereicht am: 3. Mai 2019

Begleitende Lehrperson: Hoffmann-Gessner Katja

**Bachelorarbeit
Hebamme**

Abstract

Durch die steigende Zahl an Krankheiten wie Asthma, Diabetes und Allergien ist das menschliche Mikrobiom in den Fokus von Bevölkerung und Forschung gerückt. Gleichzeitig erhalten durch die steigende Anzahl einer Sectio caesarea sowie durch die relativ hohe Inzidenz von B-Streptokokken-Trägerinnen immer mehr Frauen Antibiotika unter der Geburt.

Diese themengeleitete Arbeit will die Frage beantworten, inwiefern sich eine Antibiotikaphylaxe unter der Geburt auf das kindliche intestinale Mikrobiom auswirkt. Dazu werden die aktuelle Literatur und die Meinung zweier Experten verwendet. Ziel der Arbeit ist es, Hebammen über die Wirkung von Antibiotika und die Aufgaben des Mikrobioms zu informieren und Empfehlungen für die Praxis auszusprechen.

Die Ergebnisse zeigen, dass durch den Einsatz von Antibiotika unter der Geburt eine Veränderung bezüglich Menge und Diversität der Mikroben im Stuhl von Neugeborenen nachgewiesen werden kann. Diese sind unabhängig vom Geburtsmodus. Zudem werden die von der Mutter übertragenen Bakterien durch den Einsatz von Antibiotika selektioniert, sodass vorwiegend resistente Bakterien das Neugeborene kolonisieren.

Weiterführende Forschung ist notwendig, um die Langzeitauswirkungen auf die Gesundheit des Kindes aufzuzeigen. Weitere Forschungsgebiete stellen das Stillen als modulierenden Effekt auf das Mikrobiom sowie der Einsatz von Probiotika gegen B-Streptokokken dar.

Keywords: intrapartale Antibiotikaphylaxe, intestinales Mikrobiom, Mikrobiota, intrapartum antibiotics, microbiome, gut

Vorwort

Die vorliegende Bachelorarbeit richtet sich an Hebammen und weitere Expertinnen und Experten der Gynäkologie und Geburtshilfe. Für das Lesen dieser Bachelorarbeit wird ein medizinisches Grundverständnis vorausgesetzt. Da in der Deutschschweiz keine Bezeichnung für Männer im Beruf der Hebamme existiert, sind mit der Bezeichnung Hebamme sowohl weibliche als auch männliche in diesem Beruf tätige Personen gemeint. Mit dem Begriff Verfasserinnen sind die beiden Autorinnen dieser Bachelorarbeit gemeint. Die Herausgeber und Herausgeberinnen der verwendeten Fachliteratur werden als Autorinnen und Autoren bezeichnet. Fachbegriffe, die *kursiv* geschrieben sind, werden im Anhang A in einem Glossar erklärt. Abgekürzte Wörter werden bei ihrer ersten Nennung ausgeschrieben und die nachfolgend verwendete Abkürzung direkt danach in Klammern gesetzt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Problemstellung.....	1
1.2 Relevanz für die Hebammenarbeit.....	2
1.3 Fragestellung.....	3
1.4 Zielsetzung.....	3
1.5 Themeneingrenzung.....	3
1.6 Gliederung.....	4
2. Methodik	5
2.1 Form der Arbeit.....	5
2.2 Vorgehen Literaturrecherche.....	5
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	6
2.4 Evaluationsinstrumente.....	7
2.5 Darstellung der ausgewählten Literatur.....	7
3. Theoretischer Hintergrund	8
3.1 Zellstruktur der Bakterien.....	8
3.1.1 DNS der Bakterien.....	8
3.1.2 Form.....	8
3.1.3 Zellmembran.....	9
3.1.4 Zellwand.....	9
3.1.5 Einteilung nach Elektronenakzeptor.....	10
3.2 Mikrobiologische Analyseverfahren.....	10
3.2.1 Grundlagen.....	10
3.2.2 Bestimmung von Gensequenzen aus Stuhlproben.....	11
3.2.3 Kultur.....	12
3.3 Mikrobiom.....	13
3.3.1 Menschliches Mikrobiom.....	13
3.3.2 Mikrobiom des Intestinal- und Urogenitaltraktes.....	13
3.3.3 Entstehung und Entwicklung des intestinalen Mikrobioms.....	16
3.3.5 Immunsystem und intestinale Mikrobiota.....	20
3.3.6 Bakterien des Intestinaltraktes.....	21
3.3.7 Prä- und Probiotika.....	24
3.4 Antibiosen.....	25
3.4.1 Wirkungsmechanismen von Antibiotika.....	25

3.4.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	26
3.4.3 Antimikrobielle Medikamentenresistenz	29
3.4.4 Pharmakokinetik der schwangeren Frau, Plazenta und Fetus.....	30
3.5 Indikationen für eine intrapartale Antibiotikaprophylaxe	31
3.5.1 Sectio caesarae	31
3.5.2 Trägerinnen von B-Streptokokken; Culture-Based-Management	32
3.5.3 Trägerinnen von B-Streptokokken; Risk-Based-Management.....	33
3.6 CanMED Rollenmodell	34
4. Diskussion	36
4.1 Zeitpunkt der Kolonisation	37
4.2 Wirkung von IAP auf das Mikrobiom des Neugeborenen	37
4.3 Immunsystem	39
4.4 Bezug zur Fragestellung.....	40
5. Theorie-Praxis-Transfer	42
5.1 Hebammenrelevante Inhalte.....	42
5.2 Praxisempfehlungen	43
6. Schlussfolgerungen	44
6.1 Limitationen	45
6.2 Offene Fragen	46
6.3 Zukunftsausblick.....	46
Literaturverzeichnis	48
Abbildungsverzeichnis	54
Tabellenverzeichnis	54
Abkürzungsverzeichnis	54
Wortzahl	55
Danksagung.....	55
Eigenständigkeitserklärung.....	56
Anhänge.....	57
Anhang A: Glossar	57
Anhang B: Literaturrechercheprotokoll.....	64
Anhang C: Einschätzung und Beurteilung der Literatur	67

1. Einleitung

Im Alltag kommt der menschliche Körper laufend in Kontakt mit einer Vielzahl an *Mikroorganismen*. Innere sowie äussere Körperoberflächen werden von unzähligen *Mikroorganismen* wie Bakterien, Viren, *Archaeen*, Pilzen und *Protozoen* besiedelt. Die Gesamtheit all dieser *Mikroorganismen* mit ihrem genetischen Material und ihren *Metaboliten* wird als humanes Mikrobiom bezeichnet. Im menschlichen Darmtrakt machen mikrobielle Bewohner eine Masse von ca. 1.5kg aus und werden als *intestinales* Mikrobiom bezeichnet. Das Mikrobiom bildet die Basis für das Immunsystem sowie der menschlichen Gesundheit. Ein gestörtes Mikrobiom wird mit Krankheiten wie Diabetes, Asthma bronchiale (Asthma), Allergien oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Verbindung gebracht (Gessner, 2016).

Die Entwicklung und Stabilisierung des Mikrobioms sind komplex. Zahlreiche Faktoren wie beispielsweise der Geburtsmodus, perinatale Antibiotikagaben, Ernährung sowie andere Umwelteinflüsse beeinflussen die neonatale Kolonisierung und somit die Entwicklung des Mikrobioms (König 2017).

1.1 Problemstellung

Aktuelle Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) indizieren eine Antibiotikaprophylaxe in zwei Fällen: Bei Frauen mit einem physiologischen Schwangerschaftsverlauf sowie *termingeborenen* Kindern (Hoesli et al., 2015; Surbek et al., 2017). Um mütterliche postoperative Infektionen zu vermeiden, wird der Frau bei einer Sectio caesarea (Sectio) perioperativ ein Antibiotikum verabreicht (Hoesli et al., 2015). Frauen mit einem positiven B-Streptokokkenabstrich in der Schwangerschaft erhalten ebenfalls eine intrapartale Antibiotikaprophylaxe (IAP), um eine early-onset Neugeborenenensepsis (EONS) zu vermeiden (Surbek et al., 2017).

Durch eine IAP kommt das Kind bereits unter der Geburt in Kontakt mit antibiotischen Stoffen. Ihre Wirkung trifft sowohl physiologische als auch *pathogene* Keime, sodass auch für den Menschen nützliche Bakterien, beispielsweise im Darmtrakt, zerstört beziehungsweise beeinträchtigt werden. Dadurch wird die *Diversität* des intestinalen Mikrobioms gestört und das Immunsystem kann geschwächt werden (Weber & Holler, 2016). In dieser Beziehung wird aktuell über

die *Kausalität* eines gestörten intestinalen Mikrobioms für immunologische Erkrankungen diskutiert und geforscht (Kahlert & Müller, 2014).

Den Verfasserinnen ist aufgefallen, dass die IAP bezüglich Nutzen und Risiken aktuell unter Fachleuten kontrovers diskutiert wird. Die aktuelle Studie von Azad et al. (2016) zeigt Unterschiede der mikrobiellen Zusammensetzung der Darmbakterien bei Kindern, deren Mütter unter der Geburt eine Antibiotikaphylaxe erhielten, im Vergleich zu denen ohne Antibiotikagabe. Diese Diskussionen motivieren die Verfasserinnen, sich in dieser Bachelorarbeit mit der beschriebenen Thematik und den aktuellen Evidenzen diesbezüglich kritisch auseinanderzusetzen.

1.2 Relevanz für die Hebammenarbeit

Die Sectiorate in der Schweiz lag im Jahr 2016 bei 33,2% (Bundesamt für Statistik, o.J.). Die *Inzidenz* von Trägerinnen der Gruppe B-Streptokokken (GBS) liegt in der Schweiz bei 20% (Surbek et al., 2017). Der Einsatz von Antibiotika in der Schweizer Geburtshilfe gehört demnach zum Alltag. Gemäss Azad et al. (2016) werden in Nordamerika 40% der Neugeborenen Antibiotika ausgesetzt, wobei dies grösstenteils auf die oben genannten Indikationen zurückzuführen ist. Der Umgang mit diesen Indikationen wird weltweit unterschiedlich gehandhabt, sodass beispielsweise in skandinavischen Ländern nur 13% der Frauen eine IAP erhalten (Azad et al., 2016). Die Folgen einer Antibiotikatherapie bei Kindern bis drei Jahren sind bereits erforscht, die Auswirkungen einer IAP über die erste Woche hinaus sind hingegen nicht bekannt (Kahlert, 2019).

Die Abschlusskompetenzen, die eine Hebamme durch ihre Ausbildung erlangt, umfassen die Rollen der Expertin, der Kommunikatorin sowie der Health Advocate. Als Expertinnen müssen Hebammen über Indikationen, Wirkungen und Nebenwirkungen von Antibiotika Kenntnis haben. Einerseits da es ein Medikament ist und durch die Hebamme im Gebärsaal verabreicht wird. Andererseits, da sie als Kommunikatorinnen Fragen von Frauen beziehungsweise Paaren bezüglich dieser Art von Therapie beantworten müssen. Als Health Advocate fördern Hebammen gezielt die Gesundheit von Mutter, Kind und deren Familien. Um Frauen auch im *ausserklinischen Setting* über antibiotische Prophylaxen informieren zu können, müssen diplomierte Hebammen als Health Advocate für Mutter und Kind

prophylaktische Massnahmen kennen. Zudem haben Hebammen stets die Physiologie im Blick und fördern diese nach dem Konzept der *Salutogenese*. Anders ausgedrückt unterstützen und fördern sie auch in pathologischen Situationen stets die physiologischen Aspekte.

Im Sinne einer *nachhaltigen Geburtshilfe* sollten Hebammen nicht nur den kurzzeitigen Nutzen einer Intervention im Blick haben, sondern auch langfristige Auswirkungen und Effekte kennen (Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, 2009).

1.3 Fragestellung

Aufgrund der oben genannten Aspekte ergibt sich folgende Fragestellung:

Inwiefern hat eine intrapartale Antibiotikaprophylaxe einen Effekt auf das kindliche intestinale Mikrobiom?

1.4 Zielsetzung

Das Ziel dieser Bachelorarbeit ist es, Hebammen bezüglich der beschriebenen Thematik zu sensibilisieren und über aktuelle Meinungen und Ergebnisse zu informieren. Es werden keine Empfehlungen für oder gegen den Einsatz von Antibiotika in der Geburtshilfe gemacht.

1.5 Themeneingrenzung

Der Fokus dieser Arbeit beschränkt sich auf die IAP und deren Auswirkungen auf das intestinale Mikrobiom des termingeborenen Neugeborenen. Im Zusammenhang damit soll die Rolle des menschlichen Mikrobioms sowie dessen Entwicklung und Wirkung auf die Gesundheit des Menschen miteinbezogen werden. Andere mögliche Einflüsse auf das Mikrobiom können aufgrund des limitierten Arbeitsumfangs nicht vertieft behandelt werden.

1.6 Gliederung

Im nachfolgenden Kapitel wird die Methodik, die Form dieser themengeleiteten Arbeit und die verwendete Literatur dargestellt.

Für ein besseres Verständnis der Thematik werden zunächst die Bakterien und deren Analysemethoden aufgezeigt. Weiter wird auf das Mikrobiom, seine Aufgaben, Einflüsse und Bestandteile eingegangen. Zuletzt werden die Wirkungen von Antibiotika erklärt und die Indikationen für eine IAP erörtert. Um die Relevanz des Themas für die Hebamme aufzuzeigen, wird das CanMED Rollenmodell erläutert. In der darauffolgenden Diskussion werden zwei retrospektive Kohortenstudien, ein Fachartikel eines Gynäkologen und eine Expertenmeinung eines Infektiologen verwendet. Deren Ergebnisse werden zunächst kritisch diskutiert und hebammenrelevante Inhalte und Praxisempfehlungen im Theorie-Praxis-Transfer ausgearbeitet. Aus der Diskussion wird anschliessend die Fragestellung beantwortet sowie Schlussfolgerungen und Zukunftsausblicke aufgeführt.

2. Methodik

Im folgenden Kapitel werden das methodische Vorgehen sowie die Form dieser Bachelorarbeit erläutert. Es wird auf die Recherche, beziehungsweise Beschaffung der verwendeten Literatur, eingegangen sowie dazugehörige Ein- und Ausschlusskriterien aufgezeigt. Zudem werden Evaluationsinstrumente beschrieben, die für die Beurteilung der Literatur eingesetzt wurden.

2.1 Form der Arbeit

Nach einer ersten Literaturrecherche zeigten sich wenig Forschungsergebnisse, welche für die vorliegende Arbeit von Bedeutung sind. Aufgrund der dünnen Datenlage und der hohen Aktualität der Thematik haben die Verfasserinnen sich dazu entschieden, eine themengeleitete Arbeit zu verfassen. Demzufolge wurde die Literaturrecherche auf Fachbücher sowie Fachartikel erweitert.

2.2 Vorgehen Literaturrecherche

Die gesamte Literaturrecherche wurde zwischen September 2018 und Februar 2019 durchgeführt. Zuerst wurden zur Fragestellung passende Keywords definiert. Die Keywords unterstützten die systematische und wissenschaftliche Recherche in diversen Datenbanken und weiteren Suchhilfen. Für eine genauere Suche in den Datenbanken wurden die Keywords mit Hilfe der Booleschen Operatoren unterschiedlich zusammengesetzt. Die Suche nach Fachbüchern und Fachzeitschriftenartikel erfolgte über NEBIS, das E-Medienportal und die elektronische Zeitschriftenbibliothek, die durch die Zürcher Hochschule für angewandte Wissenschaften (ZHAW) Hochschulbibliothek zur Verfügung standen. Zudem wurde Google Scholar als weitere Recherchehilfe genutzt. In Fachbüchern und Studien wurde die Recherche in referenzierten Quellen weitergeführt. Die lineare Recherche wurde zeitnah protokolliert und befindet sich im Anhang B. Die definierten Keywords sowie die verwendeten Datenbanken werden folgend in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Eigene Darstellung der Keywords und verwendeten Datenbanken

Datenbanken und weitere Suchhilfen	Keywords
– Cinahl Complete	– microbiome
– Medline	– microbiota
– PubMed	– gut
– NEBIS Katalog	– Mikrobiom
– Midirs	– antibiotics
– Elektronische Zeitschriftenbibliothek	– intrapartum antibiotics
– E-Medienportal ZHAW	– intrapartum antibiotic prophylaxis
– Hochschulbibliothek ZHAW, Winterthur	– impact
– ZHAW Bibliothek in Winterthur (Handrecherche)	– Neugeborene
– Google Scholar	– newborn
	– infant

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Um eine gezielte Literaturrecherche durchführen zu können, wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Für diese Bachelorarbeit wurden Studien und Fachartikel ausgewählt, die gesunde termingeborene Kinder untersuchen. Die gesundheitlichen Probleme von *Frühgeborenen* hätten ein zu breites und komplexes Spektrum für die Bearbeitung der Fragestellung dargestellt. Es wurden nur Fachartikel oder Studien aus westlichen Industrieländern ausgewählt, damit sie mit der Situation in der Schweiz vergleichbar sind. Aufgrund der dünnen Datenlage der Thematik wurde von einer zeitlichen Abgrenzung bezüglich Literatur abgesehen, damit wichtige frühere Erkenntnisse, die bis heute noch gültig sind, nicht ausgeschlossen werden. Bei der Recherche stand neben deutschsprachigen Werken vor allem englische Literatur im Vordergrund.

2.4 Evaluationsinstrumente

Die in der systematischen Recherche gefundene Literatur wurde übersetzt, genau gelesen, mittels Beurteilungsinstrumenten kritisch geprüft und gemeinsam diskutiert. Studien wurden mittels EMED-Format zusammengefasst. Die kritische Beurteilung sowie Einschätzung beziehungsweise Prüfung derer Güte erfolgte mittels des Arbeitsinstrumentes für ein Critical Appraisal - AICA (2015). Fachartikel sowie die Expertenbefragung dieser Bachelorarbeit wurden mit dem Leitfaden "Kritische Evaluation von Literatur" von Brendel (2015) geprüft. Das Evidenzlevel jeglicher Literatur wurde gemäss Bertelsmann, Lorzynski und Kunz (2007) eingeschätzt.

2.5 Darstellung der ausgewählten Literatur

Auf der folgenden Seite wird die ausgewählte Literatur in Tabelle 2 aufgelistet. Sie nennt die Art der Literatur, die dazugehörigen Autoren sowie das Publikationsjahr. Weiter finden sich Zusammenfassungen und kritische Beurteilungen sowie eine Bestimmung des Evidenzlevels der Literatur im Anhang C.

Tabelle 2: Eigene Darstellung der gewählten Literatur

Titel	Art der Literatur	Autoren/-innen
Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study	Quantitative Studie	Azad et al. (2016)
Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis against group B Streptococcus on the early newborn gut composition and evaluation of the anti-Streptococcus activity of Bifidobacterium strains	Quantitative Studie	Aloisio et al. (2014)
Das Mikrobiom und die Immunentwicklung der Neugeborenen	Fachartikel publiziert in "Gynäkologische Praxis"	Jäger (2018)
Expertengespräch mit Dr. med. Christian Kahlert	Selbstgeführtes Expertengespräch	Kahlert (2019)

3. Theoretischer Hintergrund

In diesem Kapitel werden Bakterien inklusive Analyseverfahren, das menschliche Mikrobiom, Antibiosen sowie Indikationen für eine intrapartale Antibiotikaprophylaxe näher erläutert. Diese Erläuterungen dienen der vorliegenden Arbeit als theoretische Grundlage.

3.1 Zellstruktur der Bakterien

Bakterien weisen in ihrer *Morphologie* eine sehr grosse Diversität auf. In diesem Kapitel werden deshalb nur die Punkte erläutert, welche für das Verständnis der vorliegenden Bachelorarbeit notwendig sind.

3.1.1 DNS der Bakterien

Bakterien werden im Rahmen der Mikrobiologie untersucht. Aufgrund des fehlenden Zellkernes zählen sie zu den prokaryotischen Zellen (Zbinden, 2017). Gemäss Madigan et al. (2015) liegt das *Genom* der Bakterien in Form von Desoxyribonukleinsäure (DNS) vor. Auf dem meist einzelnen, ringförmigen Chromosom wird das gesamte lebensnotwendige Genmaterial kodiert. Madigan et al. (2015) führen weiter aus, dass Bakterien noch andere Formen von Genmaterial in sich tragen können. Zu den wichtigsten gehören die sogenannten Resistenzplasmide. Wie andere Plasmide sind sie aus DNS, ringförmig aufgebaut, haben die Eigenschaft sich selbst zu replizieren und kodieren keine lebenswichtigen, aber nützlichen Informationen. Im Falle der Resistenzplasmide sind dies Mechanismen gegen Antibiotika und Wachstumshemmer. Plasmide haben ausserdem die Eigenschaft, direkt von Zelle zu Zelle mittels *horizontalem Genfluss* ausgetauscht zu werden. Sie sind somit beteiligt bei der Entwicklung und Verbreitung von Resistenzen gegen Antibiotika innerhalb der Domäne der Bakterien (Madigan et al., 2015).

3.1.2 Form

Madigan et al. (2015) beschreiben unzählige Zellformen, welche Bakterien ausbilden können. Zu den drei Häufigsten zählen jedoch die kugelförmigen Kokken sowie die zylindrischen und die spiralförmigen Bazillen. Letztere werden auch Spirillen genannt.

3.1.3 Zellmembran

Laut Madigan et al. (2015) ist die Zellmembran, auch *Cytoplasmamembran* genannt, in einer *Phospholipiddoppelschicht* aufgebaut. Diese weist gegen das Zelläussere und -innere eine *hydrophile* Schicht auf, die in der Mitte durch eine *lipophile* Schicht getrennt wird. Neben der Begrenzung der Zelle liegt die Hauptaufgabe der Membran auf der *Semipermeabilität*. Dies bedeutet, dass ausgewählte Stoffe aus der Umgebung in die Zelle gelangen, jedoch auch Stoffe aus der Zelle in die Umgebung abgegeben werden können. Durch die Einlagerung von Proteinen oder *Lipoproteinen* in die Membran ist auch ein Transport entgegen den *osmotischen* Verhältnissen möglich. Erst dadurch kann eine Zelle überleben, da sie auf diese Weise wichtige Ausgangsstoffe für ihre Stoffwechselfvorgänge erhält (Madigan et al., 2015).

3.1.4 Zellwand

Aufgrund der oben beschriebenen Vorgänge in der Cytoplasmamembran herrscht innerhalb der Zelle ein hoher *hydrostatischer Druck*. Madigan et al. (2015) erklären, dass die Zellwand die notwendige Stabilität verleiht, um diesem Druck standzuhalten. Beim Aufbau der Zellwand lassen sich die Bakterien in zwei Hauptgruppen aufteilen, was sich bei der Gramfärbung deutlich zeigt:

Grampositive Bakterien verfärben sich dunkelviolet oder lassen sich durch Ethanol nicht entfärben. Sie haben eine dickere Zellwand, die aus nur einem Molekültyp besteht, dem *Peptidoglykan*. Quervernetzungen führen zur notwendigen Stabilität. Diese Art der Zellwand reagiert empfindlich auf Lysozym, ein Enzym, welches bei Tier und Mensch in Körperflüssigkeiten vorkommt. Es schwächt die Zellwand, sodass es letztlich zur *Lyse* kommt und das Bakterium stirbt (Madigan et al., 2015).

Die gramnegativen Bakterien verfärben sich hingegen rosa oder lassen sich durch Ethanol wieder entfärben. Der Aufbau der gramnegativen Zellwand ist chemisch komplexer. Die Zellwand ist in zwei Schichten aufgeteilt. Eine dünne Peptidoglykanschicht liegt auf der Cytoplasmamembran. Die zweite äussere Schicht ist durch Lipoproteine mit der ersten verbunden und wird als Lipopolysaccharidschicht bezeichnet. Sie ähnelt in ihrem Aufbau der Cytoplasmamembran. (Madigan et al., 2015)

3.1.5 Einteilung nach Elektronenakzeptor

Laut Madigan et al. (2015) lassen sich Bakterien auch anhand ihrer Stoffwechselform unterscheiden. Einige Bakterien benötigen Sauerstoff für ihren *katabolen Metabolismus* und werden deshalb Aerobier genannt. Anaerobier müssen für ihren terminalen *Elektronenakzeptor* hingegen auf andere Akzeptoren ausweichen, um genügend Energie gewinnen zu können. Je nach Umgebung und Stoffwechsel kommen dafür Stoffe wie Nitrat oder Glukose in Frage. Aerotolerante Anaerobier können in einer Umgebung mit Sauerstoff überleben, diesen aber nicht nutzen. Obligate Anaerobier können unter Sauerstoffbedingungen nicht wachsen oder sie sterben. Die vierte Gruppe bilden die fakultativen Aerobier. Sie verwenden Sauerstoff, sofern er vorhanden ist, da mit ihm am meisten Energie gewonnen werden kann. Sie sind aber auch in der Lage, falls notwendig, auf den anaeroben Stoffwechsel zurückzugreifen (Madigan et al., 2015).

3.2 Mikrobiologische Analyseverfahren

Im folgenden Kapitel wird das Vorgehen für die Bestimmung der Bakterienspezies genauer beschrieben. Weiter wird erklärt, wie eine Bakterienkultur angelegt wird.

3.2.1 Grundlagen

Gemäss Madigan et al. (2015) beruht die *Sequenzierung* des Genoms auf der Basis der Evolutionstheorie. Somit stammen alle heute lebenden Prokaryoten von einer Urzelle ab und sind miteinander verwandt. Bei der Sequenzierung geht es darum, Änderungen der DNS durch die Evolution zu finden. Diese können verwendet werden, um Verwandtschaftsbeziehungen aufzudecken. Auf diese Weise kann die DNS des Bakteriums dem *Phylum*, der Familie, der Gattung und selten der Spezies zugeordnet werden.

Madigan et al. (2015) merken an, dass die Sequenzierung des gesamten Genoms viel zu aufwändig wäre. Deshalb erfolgt eine Einschränkung auf einzelne Gene. Diese sollen gemäss Madigan et al. (2015, S. 400) „(1) universell vorhanden (...), (2) funktionell konstant, (3) ausreichend konserviert (das heisst, sie verändern sich langsam) und (4) ausreichend lang [sein]“. Ein Gen, das die beschriebenen Aspekte erfüllt, ist die sogenannte 16S-ribosomale Ribonukleinsäure (16S-rRNS). Es wird daher zur Bestimmung der Verwandtschaftsbeziehungen sequenziert. Eine

Einteilung in die Phyla und teilweise auch in Untergruppen ist mit der 16S-rRNS möglich. Für eine Bestimmung der Spezies ist sie aber zu ungenau. Peter (2016) merkt zudem an, dass unterschiedliche Bakterienspezies eine unterschiedliche Anzahl Kopien des 16S-rRNS in sich tragen. Dieser Umstand muss bei der Auswertung der Daten miteingerechnet werden, da es ansonsten zu einer Verzerrung der Daten kommt. Eine Metagenom-Shotgun-Sequenzierung bietet den Vorteil, die gesamte genetische Information der Probe zu analysieren. Allerdings werden dadurch auch viele für die entsprechende Fragestellung nicht notwendige Daten erhoben. Zudem sind die Kosten höher und die Datenbanken sind aktuell noch ungenügend dafür ausgerüstet.

3.2.2 Bestimmung von Gensequenzen aus Stuhlproben

Madigan et al. (2015) beschreiben, dass zuerst das Genmaterial aus der Probe isoliert wird. Danach wird ein sogenannter Primer hinzugefügt, der sich an die Enden des Gens bindet. Erst dadurch kann sich die *DNA-Polymerase* an das Gen binden und es mittels *Polymerasekettenreaktion* (PCR) kopieren. In den nächsten Schritten werden die Kopien des Gens auf die korrekte Grösse überprüft und schliesslich sequenziert. Zuletzt wird das Resultat der Sequenzierung mit öffentlichen Datenbanken abgeglichen. Farowski und Vital (2016) merken dazu an, dass von Forschenden häufig operational taxonomic units (OTU) gebildet werden. Diese fassen vermeintlich miteinander verwandte Spezies zusammen, können allenfalls aber zu einem Bias führen.

Als ebenso wichtig wie die Wahl der richtigen DNS-Sequenzierung nennt Peter (2016) den Einfluss von Probengewinnung, -transport und -lagerung. Auch diese Faktoren sind relevant für die Qualität der DNS. Derzeit fehlt jedoch eine standardisierte Methodik, wie Genmaterial aus einer Stuhlprobe gewonnen, aufgearbeitet, sequenziert und abgeglichen werden soll. Daraus folgt, dass einzelne Studien nicht einfach miteinander zu vergleichen sind.

3.2.3 Kultur

Gemäss der Aussage von Madigan et al. (2015) wurde bisher erst ein kleiner Teil der *Mikroorganismen* kultiviert. Um *Mikroorganismen* erforschen zu können, sind Kulturen jedoch notwendig. Eine Kultur ist zum Wachstum angeregte Bakterien, die sich zu Kolonien zusammenfügen.

Laut Madigan et al. (2015) ist für eine erfolgreiche Kultivierung vor allem die Verfügbarkeit von Kohlenstoff wichtig. Dieses Molekül wird für das Wachstum der Zelle benötigt. Von welcher Quelle der Kohlenstoff stammen muss, ist von der jeweiligen Bakterienart abhängig. Die Zusammensetzung des Nährmediums muss deshalb darauf abgestimmt sein. Bei den Nährmedien wird im klinischen Bereich hauptsächlich auf folgende zwei Arten zurückgegriffen: Selektivmedien lassen aufgrund spezifischer chemischer Verbindungen nur das Wachstum von ausgewählten *Mikroorganismen* zu. Andere können sich in diesem Medium nicht vermehren. In einem Differenzierungsmedium befindet sich in der Regel ein Farbstoff, welcher als Indikator für chemische Reaktionen dient. Auf diese Weise kann visuell zwischen verschiedenen Bakterienspezies unterschieden werden. Um die Kultur anzulegen, wird im Labor häufig eine Petrischale benutzt. Diese erlaubt es, unter den entsprechenden Bedingungen und ohne Kontamination eine Reinkultur anzulegen. Für Petrischalen wird das gleiche Nährmedium verwendet wie für flüssige Kulturen. Allerdings wird es während des Sterilisationsvorganges in der Herstellung mit *Agar* verdickt. Durch das feste Medium können sich typische Kolonien, beziehungsweise Zellansammlungen, bilden, da sich die einzelnen Zellen nicht bewegen können. Um ein optimales Wachstum der Bakterien zu erreichen, muss nicht nur das Nährmedium auf die spezifische Art abgestimmt sein, sondern auch die Umgebung. Die Temperatur muss etwa dem Mikroorganismus entsprechen. Madigan et al. (2015) erwähnen weiter, dass die Kulturen zur Diagnostik, zur Gewinnung einer Reinkultur und zur Messung des mikrobiellen Wachstums dienen.

3.3 Mikrobiom

Im folgenden Kapitel wird auf die Entstehung und Zusammensetzung des menschlichen Mikrobioms eingegangen. Zudem wird der Einfluss des Mikrobioms auf das Immunsystem erklärt, ein kurzer Input zu Prä- und Probiotika gegeben und auf die wichtigsten Bakterien für die vorliegende Arbeit eingegangen.

3.3.1 Menschliches Mikrobiom

Unter dem menschlichen Mikrobiom verstehen Madigan et al. (2015) die Gesamtheit aller *Mikroorganismen*, die einen Körper bewohnen. Gemäss Gessner (2016) sind dies unter anderem Bakterien, Viren, Archaeen, Pilze und Protozoen, die in einer *Symbiose* zusammenleben. Den grössten Anteil der im Körper lebenden *Mikroorganismen* machen jedoch Bakterien aus (Madigan et al., 2015). Der Körper des Menschen wird unter anderem in Mund, Nasenöffnungen, Hals, Magen, Darm, Urogenitaltrakt und auf der Haut von *Mikroorganismen* kolonisiert (Madigan, et al., 2015). Zusammen mit ihren Stoffwechselprodukten und Erbinformationen bilden sie unser Mikrobiom (Kahlert & Müller, 2014). Die Anzahl der im Körper lebenden *Mikroorganismen* liegt laut Madigan et al. (2015) schätzungsweise bei 10^{14} beziehungsweise 100 Billionen. Das gesamte Mikrobiom macht ca. 2% des Körpergewichts aus. Kahlert und Müller (2014) beschreiben das Mikrobiom mit seiner eigenen *Morphologie*, Pathologie sowie Pathophysiologie als eigenes Organ.

3.3.2 Mikrobiom des Intestinal- und Urogenitaltraktes

Dünn- und Dickdarm bilden den menschlichen Intestinaltrakt. Er ist für die Verdauung sowie Aufnahme und Bildung von Nährstoffen zuständig. Dort lebende *Mikroorganismen* nehmen an diesen Prozessen aktiv teil (Madigan et al., 2015). Mund und Magen sind ebenfalls an der Verdauung beteiligt, jedoch für die vorliegende Bachelorarbeit nicht relevant, weshalb nicht weiter auf sie eingegangen wird.

Dünndarm

Der gesamte Dünndarm des Menschen ist ca. 3-4 Meter lang (Hasel, 2015). Die nach Madigan et al. (2015) wichtigsten Aufgaben des Dünndarms sind unter anderem Verdauung sowie *Absorption* von Monosacchariden, Aminosäuren, Fettsäuren und Wasser.

Das Duodenum (Zwölffingerdarm) und das Ileum (Hüftdarm) bilden die zwei Lebensräume des Dünndarms und werden durch das Jejunum (Leerdarm) miteinander verbunden (Madigan et al., 2015). Im am Magen anschliessenden Duodenum findet sich ein saures Milieu. Die duodenale Mikrobiota besteht vor allem aus aeroben Bakterien (Zeissig, 2016). Im Ileum erhöht sich der pH-Wert zunehmend und die Anzahl der Bakterien steigt. Obwohl der Lebensraum zunehmend *anoxisch* wird, wird die Zellzahl auf 10^5 - 10^7 /g Darminhalt geschätzt. Laut Madigan et al. (2015) herrschen im Ileum üblicherweise anaerobe Bakterien wie beispielsweise Lactobazillen, Bacteroides, Bifidobakterien und Clostridien vor. Auf die Funktion dieser Bakterien wird im Kapitel 3.3.6 eingegangen.

Dickdarm

Anschliessend an den Dünndarm endet der Verdauungstrakt mit dem Dickdarm, einschliesslich dem Rektum (Mastdarm) als Endstück. Der gesamte Dickdarm hat eine Länge von 1.5 Meter (Hasel, 2015). Dünn- und Dickdarm sind durch das Caecum (Blinddarm) miteinander verbunden, sodass sich das Ileum darin entleeren kann (Madigan, et al., 2015). Die Hauptaufgabe des Dickdarms ist die Absorption von Gallensalzen und Vitamin B₁₂ (Madigan, et al., 2015). Hasel (2015) ergänzt die Aufgaben des Dickdarmes zudem mit der Rückresorbierung von Elektrolyten und Wasser. So wird der Darminhalt eingedickt und anschliessend als halbfester Kot durch das Rektum und letztendlich den After ausgeschieden.

Verglichen mit dem Dünndarm enthält der Dickdarm noch mehr Bakterien. Grosse Mengen an Bakterien sind vor allem im Colon (Grimmdarm) vorhanden, welches einen neutralen pH-Wert hat (Madigan et al., 2015). Polysaccharide dienen der Mikrobiota als Nahrung. Das Colon ist ein sogenanntes *Fermentationsgefäss*, in welchem kurzkettige Fettsäuren gebildet werden, welche dem Menschen als Nahrung dienen und einen schützenden Einfluss auf die Mukosa haben (Zeissig, 2016). Wie im Dünndarm sind auch im Dickdarm Lactobazillen vorzufinden. Fakultativ aerobe Bakterien wie zum Beispiel Escherichia coli (E. coli) sind im Dickdarm vorhanden, jedoch in geringeren Mengen. Im Kapitel 3.3.6 werden Funktionen und Aufgaben dieser Bakterien näher beschrieben. Laut Madigan et al. (2015) verbrauchen fakultativ aerobe Bakterien, wie E. coli, den noch in kleiner Konzentration vorhandenen Sauerstoff des Dickdarms, sodass dieser noch stärker

anoxisch wird. Dadurch wird das Wachstum obligat anaerober Organismen wie beispielsweise Clostridium- und Bacteroidetes-Arten gefördert. Die Gesamtzahl der im Colon herrschenden obligat anaerober *Mikroorganismen* ist sehr hoch und liegt zwischen 10^{10} bis 10^{11} Zellen pro Gramm Darminhalt. Mehr als 99% aller Bakterien im Colon setzen sich aus Bacteroidetes und grampositiven Bakterienarten zusammen (Madigan et al., 2015). Gemäss Madigan et al. (2015) werden die im Darmlumen lebenden Bakterien durch ständigen Fluss nach unten verschoben und mit dem Kot ausgeschieden. Bakterien machen in etwa einen Drittel des Gewichts menschlichen Kots aus. Trotz dieses Verlustes wird die Bakterienzahl durch Zellteilung konstant gehalten.

Vaginale Mikrobiota

Die Mikrobiota der Vagina setzt sich unter anderem aus E. coli, Staphylokokken, Streptokokken sowie Diphtheroiden zusammen. Mit 70% bilden die Lactobazillen jedoch die grösste Gruppe. Sie verwenden das in den Epithelzellen vorhandene *Glykogen*, um daraus Milchsäure zu produzieren. Durch diesen Vorgang verleihen sie der Vagina einen leicht sauren pH-Wert von <4.5 und sorgen für die Abwehr pathogener Keime (Madigan et al., 2015). In der Vagina sind aber auch verschiedene fakultativ pathogene *Mikroorganismen* vorhanden, wie beispielsweise Candida albicans oder auch Gardnerella vaginalis. Die Lactobazillen schaffen jedoch ein Gleichgewicht, sodass die vorhandenen pathogenen *Mikroorganismen* keine Gefahr darstellen (Zbinden, 2017).

Der Geburtsmodus spielt für die initiale Komposition der Mikrobiota des Neugeborenen eine entscheidende Rolle. Während einer vaginalen Geburt kommt das Kind mit der intestinalen sowie vaginalen Mikrobiota der Mutter in Kontakt. Mund, Darm sowie die Haut des Kindes werden dadurch mit unzähligen Bakterien besiedelt, die wiederum die Entwicklung des neugeborenen Mikrobioms beeinflussen (Zeissig, 2016).

3.3.3 Entstehung und Entwicklung des intestinalen Mikrobioms

Der Uterus wird in der Literatur meist als sterile Umgebung beschrieben und in der Folge dürfte auch der kindliche Darm bei der Geburt steril sein (Weber & Holler, 2016). Gemäss Jäger (2018) verändert sich das Mikrobiom einer Frau im Verlauf der Schwangerschaft, sodass bereits Bakterien in der Plazenta festgestellt wurden. Umstritten ist jedoch, wie diese Bakterien zum Feten gelangen und ihn kolonisieren (Eich, 2018). Kahlert (2019) merkt an, dass die Annahme, der kindliche Darm sei bei der Geburt steril, nach wie vor Gültigkeit hat. Daten, die zu einem anderen Schluss kommen, seien umstritten. Das Vorhandensein von Bakterien der mütterlichen Mundflora in der Plazenta sind beispielsweise erklärbar durch Mikroverletzungen der Haut durch das Putzen der Zähne. Dies sei jedoch zu vernachlässigen. Das Wichtigste bezüglich der Besiedelung des Neugeborenen sind die ersten den Körper besiedelnden Bakterien, die sogenannten Pionierbakterien, inklusive deren Diversität. Aloisio et al. (2014) sind ebenfalls der Meinung, dass das Kind erstmals während der Geburt in Kontakt mit Bakterien kommt. Madigan et al. (2015) merken an, dass obwohl einige Bakterienspezies eindeutig von der Mutter auf das Kind übertragen werden, nicht vollständig geklärt ist, woher die ersten den Körper kolonisierenden *Mikroorganismen* stammen.

Laut Kahlert und Müller (2014) wird das menschliche Mikrobiom vererbt und bildet sich postpartum. Die Art der Geburt beeinflusst und bestimmt die Zusammensetzung der Pionierbakterien. Vaginal entbundene Kinder weisen vermehrt Keime der mütterlichen Vagina und des Darms auf, insbesondere Milchsäurebakterien (Kahlert & Müller, 2014). Weiter kolonisieren fakultativ anaerobe Spezies wie zum Beispiel *E. coli*, Staphylokokken und Streptokokken den kindlichen Darm bei einer vaginalen Geburt. Diese führen in den ersten Tagen postpartum zu einer anaeroben Umgebung, sodass obligat anaerobe Bakterien wie *Bacteroides* und *Bifidobakterien* gedeihen können (Mueller, Bakacs, Combellick, Grigoryan & Dominguez-Bello, 2015). Hingegen weisen durch eine primäre Sectio geborene Kinder vermehrt Hautkeime wie Staphylokokken auf. Laut Proquitté (2016) entwickeln diese Kinder eine andere Darmflora als vaginal entbundene Kinder und tendieren eher zu Infektionen.

Nach der Geburt wird die Entwicklung des kindlichen Mikrobioms durch das Stillen beeinflusst. Gemäss Mueller et al. (2015) gelangen in der Muttermilch enthaltene Lactobazillen sowie Bifidobakterien durch das Stillen zum Kind und besiedeln dessen Darm. In der Studie von Azad et al. (2016) konnte aufgezeigt werden, dass Stillen einen modulierenden Effekt auf die Bakterienbesiedelung des Neugeborenen hat. Letztendlich steigt die Diversität der Bakterien im Darm durch die Ernährung mit Muttermilch drastisch an (Azad et al., 2016). Kahlert (2019) begründet diesen Vorgang mit dem Vorhandensein von Milcholigosacchariden, die für das Mikrobiom eine Art Nahrung darstellen.

Nach Antibiotikagaben unter der Geburt wurden in den Studien von Azad et al. (2016) und Aloisio et al. (2014) in Stuhlproben von Neugeborenen eine verminderte Diversität und Menge gewisser Darmbakterien festgestellt. Obwohl es laut Kahlert (2019) bereits Erkenntnisse über die Auswirkungen von Antibiotika in der Kindheit gibt, müssen diejenigen einer IAP noch näher untersucht werden. Das bekannte Wissen darüber sollte dennoch eingesetzt werden, um Antibiotika zurückhaltender einzusetzen. So sollen ein gestörtes Mikrobiom sowie Förderung von Resistenzen vermieden werden. Gemäss Lutz und Gianom (2018) gibt es bei Kindern, die durch eine Sectio geboren werden, die Möglichkeit, mittels dem Vaginal Seeding die mütterliche vaginale Mikrobiota auf das Kind zu übertragen. Damit soll die Bakterienbesiedelung möglichst natürlich unterstützt werden.

Im ersten Lebensjahr, insbesondere in den ersten drei Lebensmonaten, weist das Mikrobiom des Neugeborenen eine hohe Variabilität auf und zeigt erst nach dieser Zeitspanne eine gewisse Stabilität (Proquitté, 2016). Nach drei Lebensjahren lässt sich die Diversität des kindlichen Mikrobioms mit dem eines Erwachsenen vergleichen (Torow & Hornef, 2017). Auf Grund der Komplexität des menschlichen Mikrobioms ist eine Definition einer „normalen und gesunden“ Mikrobiota nahezu unmöglich. Eine grosse, ausgewogene Diversität ist als positiv zu bewerten (Kahlert, 2019). Madigan et al. (2015) ergänzen zudem, dass eine normale Mikrobiota bei jedem Individuum so unterschiedlich ist wie ein Fingerabdruck.

Wie bei anderen Entwicklungsschritten in der Kindheit kann auch bei der Entwicklung des Mikrobioms von einem Zeitfenster ausgegangen werden, in dem es sich formieren soll. Dieser Zeitraum wird auch „neonatal window of opportunity“ genannt.

Viele Einflussfaktoren, wie zum Beispiel der Geburtsmodus, Antibiotikaeinnahmen, Ernährung sowie allgemeine Umweltfaktoren beeinflussen die postnatale Entwicklung des kindlichen Mikrobioms in diesem Zeitfenster. Die genauen Abläufe sind bisher noch unerforscht (Torow & Hornef, 2017). Wie und wann sich das intestinale Mikrobiom entwickelt, ist noch wenig erforscht und hochkomplex (Matamoros, Gras-Leguen, Le Vacon, Potel, & de La Cochetiere, 2013).

König (2017) erläutert, dass das Mikrobiom des Darms für die spätere Gesundheit Neugeborener essentiell zu sein scheint und künftiges Wissen dazu in die Praxis integriert werden soll. Die Entwicklung des Mikrobioms sowie mögliche Einflussfaktoren werden nachfolgend noch einmal in Abbildung 1 veranschaulicht.

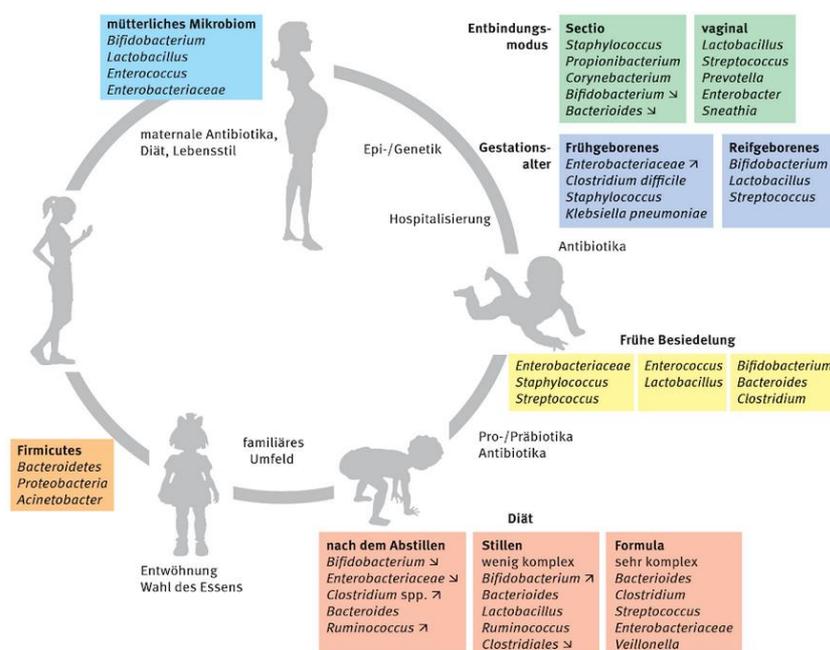


Abbildung 1: Entwicklung des frühkindlichen Mikrobioms und mögliche Einflussgrößen für dessen Zusammensetzung, nach Proquitté (2016).

3.3.4 Funktionen des intestinalen Mikrobioms im menschlichen Körper

Die Interaktion zwischen Mensch und Mikrobiom wird in zwei Achsen unterteilt. Einerseits in die Darm-Mikrobiom-Leberachse und andererseits in die Mikrobiom-Darm-Gehirn-Achse. In Form dieser unterschiedlichen Achsen beeinflusst das Mikrobiom verschiedene physiologische Aspekte des Körpers: Den *Metabolismus*, die Darmfunktion sowie die Funktion des zentralen Nervensystems. Diskutiert werden aber auch Wirkungen auf Stimmung, Psyche, Verhalten und Schmerzwahrnehmung. Die Auswirkung des Mikrobioms auf den Darm zeigt sich in

der physiologischen Darmmotilität, in der regelrechten Schleimhautbarrierefunktion sowie in der Hemmung von pathogenen *Mikroorganismen* (Proquitté, 2016). Auf die Interaktion mit dem Immunsystem wird im nächsten Kapitel eingegangen.

Das intestinale Mikrobiom besteht grösstenteils aus Bakterien des Dün- und Dickdarms. Sie bewirken im menschlichen Körper Vorgänge wie zum Beispiel Gasbildung durch fermentative Bakterien, Synthese lebenswichtiger Vitamine und die Geruchsbildung. Sie erzeugen Enzyme, die die Verdauung komplexer Nahrungsbestandteile, wie beispielsweise Kohlenhydrate ermöglichen (Madigan et al., 2015). Kohlenhydrate werden durch Bakterien vor allem im Dickdarm in Fettsäuren aufgespalten, die schlussendlich als Nahrung für andere Organe wie der Leber dienen. Kurzkettige Fettsäuren tragen beispielsweise zur physiologischen Darmperistaltik bei (König, 2017). Die Verbindung zwischen dem Mikrobiom und der Verdauung scheint so eng zu sein, dass ein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und der Zusammensetzung des Mikrobioms diskutiert wird. Studien mit Mäusen bestätigen diesen Zusammenhang (Madigan et al., 2015). Die beschriebenen Aufgaben des Mikrobioms im menschlichen Körper werden in Abbildung 2 dargestellt.

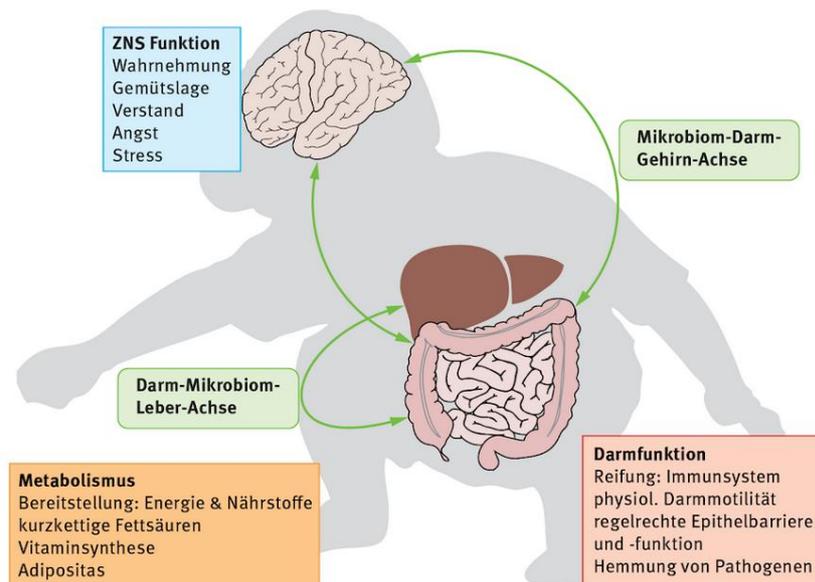


Abbildung 2: Interaktion von Darm-Mikrobiom und Wirt, nach Proquitté (2016).

3.3.5 Immunsystem und intestinale Mikrobiota

Grundsätzlich stehen epitheliale Gewebe wie Haut, Schleimhaut und somit auch die Darmmukosa im kontinuierlichen Austausch mit deren kolonisierenden Mikrobiota. Schätzungsweise befindet sich 80% des menschlichen Immunsystems im Darm. Durch die intestinale Mikrobiota ist es erst möglich, ein Immunsystem zu entwickeln. Durch das im Darm problemlos stattfindende Zusammenspiel der Bakterien und dem intestinalen Anteil des Immunsystems kommen Immunzellen in Kontakt mit der Oberflächenbeschaffenheit dieser Bakterien. Auf diese Weise lernen menschliche Immunzellen neue Zellarten kennen und reagieren bei späterem Aufeinandertreffen mit fremden schädlichen Bakterien rapide. Das intestinale Immunsystem wird durch die im Darm lebenden Bakterien trainiert und gestärkt. Ansonsten würde es ständig zu Abwehrmechanismen und Immunreaktionen kommen (Enders, 2014). Kahlert (2019) empfiehlt in der sensiblen Phase, in der sich das Immunsystem entwickelt, einen zurückhaltenden Umgang mit Antibiotika, da das Immunsystem die Aufgabe von Abwehr und Toleranz ungestört erlernen sollte. Nur so kann letztendlich zwischen nützlichen Bakterien und fremden pathogenen Keimen unterschieden werden (Weber & Holler, 2016). Schnitzer und Schmidt (2018) sprechen hierbei, durch die in der Darmschleimhaut stattfindende Unterdrückung fremder Bakterien, von einem Mukosa-Immunsystem.

Aktuell wird der Zusammenhang des intestinalen Mikrobioms mit Krankheitsbildern wie Asthma, Allergien und auch chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vermehrt untersucht und beschrieben (Sozańska, 2019).

Postnatale *Dysbiosen* werden in gewissen epidemiologischen Studien in Verbindung mit der Entwicklung autoimmuner Erkrankungen wie beispielsweise *atopischer Dermatitis* gebracht (McCoy & Köller, 2015). Auch in der Studie von Azad et al. (2016) wird beschrieben, dass beispielsweise Allergien, Adipositas sowie Asthma als Folge von antibiotikainduzierten *Dysbiosen* in der Kindheit nachgewiesen werden konnten. Auch Jäger (2018) beschreibt *Dysbiosen* mit Auswirkungen auf die Gesundheit im späteren Leben.

In einem Experiment konnte aufgezeigt werden, dass *kommensale Bakterien* im Zeitraum der neonatalen Kolonisierung die überschüssige Bildung von *Immunglobulin E (IgE)* in *Plasmazellen* verhindern. Wird das Neugeborene bei der

Geburt mit einer Mikrobiota geringer α -Diversität kolonisiert, bleibt der unterdrückende Effekt auf die IgE-Bildung aus und es werden mehr IgE gebildet. Dies führt gemäss Weber und Holler (2016) eher zu allergischen Erkrankungen. Matthes (2016) ergänzt hier, dass Allergiker grundsätzlich eine andere intestinale Mikrobiota aufweisen als gesunde Menschen.

Gemäss Lathrop et al. (2011) zeigen keimfreie Mäuse einen weiteren Zusammenhang zwischen Mikrobiota und Immunsystem auf. Bei ihnen konnten eine um 50% verminderte Gesamtzahl der B- und T-Lymphozyten sowie hypoplastische Immunorgane nachgewiesen werden.

Laut Weber und Holler (2016) beeinflusst das Mikrobiom die Entwicklung des systemischen wie auch die des intestinalen Immunsystem bereits intrauterin. Über *Metaboliten* der maternalen Mikrobiota wird die Kolonisation des neonatalen Darmes mit wichtigen Immunzellen gefördert. Dabei liegt das Ziel in einer balancierten *Homöostase* von Immunsystem und kommensalen Bakterien. Ein Einfluss der Mikrobiota auf systemische Immunantworten zeichnet sich zunehmend ab (Weber & Holler, 2016). Trotz vieler Hypothesen scheint das komplexe Zusammenspiel zwischen der intestinalen Mikrobiota und dem Immunsystem nicht vollständig geklärt. Kahlert und Müller (2014) ergänzen, dass eine Dysbiose unseres Mikrobioms wohl verantwortlich für eine Vielzahl von Erkrankungen ist, jedoch der Einfluss einzelner Bakterien auf Gesundheit und Krankheit noch weitgehend unklar sei.

3.3.6 Bakterien des Intestinaltraktes

Rund 98% der im Darm lebenden Bakterien kann in eine von vier Phyla eingeteilt werden. Dies sind unter anderem Firmicutes (64%), Bacteroidetes (23%), Proteobacteria (8%) sowie Actinobacteria mit einem Anteil von 3%. Der Intestinaltrakt wird auch von *Pathogenen* besiedelt. Ob diese zu einer Infektion führen, ist von ihrer *Pathogenität* und der menschlichen Resistenz abhängig. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die von Aloisio et al. (2014) und Azad et al. (2016) untersuchten Bakterien.

Tabelle 3: Eigene Darstellung der relevanten Bakterien

Bakterien	grampositiv	gramnegativ	aerob	anaerob
Actinobacteria	x		<i>meist</i>	
Bifidobacterium	x			<i>obligat</i>
Firmicutes	x		-	-
Lactobacillus	-	-		<i>aerotolerant</i>
Streptococcus B	x			<i>aerotolerant</i>
Clostridium difficile	x			<i>obligat</i>
Proteobacteria		x	<i>fakultativ</i>	x
Escherichia coli		x	<i>fakultativ</i>	
Bacteroidetes	-	-		<i>obligat</i>

Firmicutes

Die Spezies dieses Phylum bilden vermehrt kurzkettige Fettsäuren, die die Motilität des Darmes hemmen können (Proquitté, 2016). Sie befinden sich vor allem im Darmlumen, im Gegensatz zu den anderen drei Phyla, die sich vorwiegend in der Nähe der Mukosa befinden. Der Mukus bildet dabei eine Schutzschicht, sodass die Bakterien nicht direkt mit der Mukosa in Kontakt kommen (Zeissig, 2016). Die Firmicutes sind grampositive Bakterien. Lactobazillen, GBS und Clostridium difficile (C. difficile) gehören zu den wichtigsten Vertretern dieses Phylum (Madigan et al., 2015).

Das Vorhandensein von Lactobazillen wird oftmals als *Biomarker* für die Gesundheit der Darmflora verwendet (Lang, 2018). Durch ihren Stoffwechsel produzieren sie Milchsäure, welche den pH-Wert im Darm herabsetzt und als Schutzfaktor gegen Pathogene dient. Vorwiegend nutzen anaerobe Bakterien diese Milchsäure zur Energiegewinnung und produzieren so Buttersäure, die wiederum als Nahrung für die Darmepithelzellen dient (Lang, 2018).

Die Besiedelung des Urogenitaltraktes mit GBS fünf Wochen vor der Geburt stellt eine Indikation für eine IAP dar und wird im Kapitel 3.5.3 näher beschrieben. Kultiviert auf einem Blutagar Nährmedium bildet sich ein hämolysierter Hof um die Bakterien, die sogenannte β -Hämolyse.

Die Spezies *C. difficile* enthält gefährliche pathogene sowie apathogene Stämme dieses Bakteriums (Durovic & Tschudin-Sutter, 2016). Diese Bakterien sind gegenüber einer grossen Anzahl von Antibiotika resistent. Wird die intestinale Mikrobiota durch Antibiotika verändert, bietet sich dadurch ein Überlebensvorteil für die *C. difficile* (Durovic & Tschudin-Sutter, 2016). Madigan et al. (2015) ergänzen, dass *C. difficile* durch eine Antibiose ungestört weiterwachsen kann und es so zu Infektionen und Erkrankungen kommen kann.

Bacteroidetes

Bacteroidetes sind beim Abbau von Polysacchariden beteiligt (Madigan et al., 2015). Die Spezies der Bacteroidetes werden deshalb mit einer guten Kohlenhydratverdauung in Verbindung gebracht (Proquitté, 2016). Der Mensch wäre ansonsten nicht in der Lage, Polysaccharide zur Energiegewinnung zu nutzen (Zeissig, 2016). Enders (2014) ergänzt, dass durch die Gene dieser Bakterien bei Bedarf jegliches Aufspaltungsenzym hergestellt werden kann, um Energie für den Körper zu gewinnen. Verschiedene Gattungen dieses Bakterienstammes können beispielsweise das für Haut, Nägel und Haare essentielle Vitamin Biotin herstellen. Ein Mangel an Biotin kann Nervenstörungen und Infektanfälligkeiten verursachen (Enders, 2014).

Die Spezies *Bacteroides fragilis* ist nebst *E. coli* für die Bildung von Vitamin K zuständig (Suter, 2008). Es gibt auch *enteropathogene* Stämme dieser Bakterien, die bei Kindern Symptome wie Diarrhö auslösen können (Bayer & Schmidt, 2017). Eine Studie von Ramamurthy et al. (2013) zeigt, dass *Bacteroides fragilis* auch in der Lage sind, aerobe und anaerobe Infektionen im Körper auszulösen und Resistenzen gegen antimikrobielle Mittel wie beispielsweise Antibiotika zu entwickeln.

Proteobacteria

Dieses Phylum ist einerseits sehr divers, andererseits immer gramnegativ (Madigan et al., 2015). Eine der bekanntesten Spezies ist *E. coli*. Es kommt nur in geringen Mengen im Dickdarm vor, lässt sich aber sehr leicht kultivieren und ist deshalb sehr bekannt (Madigan et al. 2015). Die Hauptaufgabe von *E. coli* ist die Aktivierung des menschlichen Immunsystems (Nesterenko, 2012). Weiter trägt *E. coli* zur Funktion der Blutgerinnung bei, durch die essentielle Synthese des fettlöslichen Vitamins K

(Suter, 2008). Madigan et al. (2015) ergänzen, dass für den Menschen unverdauliche Nahrungsreste durch diese Bakterien mittels Gärungs- und Fäulnisvorgängen vollständig abgebaut werden.

Laut Enders (2014) ist *E. coli* ein harmloser Darmbewohner. Es wird jedoch zwischen Pathogenen und Kommensalen dieser Bakterienart unterschieden. Sogenannte *opportunistische Pathogene* können beispielsweise Krankheitsbilder wie Diarrhö und Harnwegsinfekte hervorrufen (Madigan et al., 2015).

Actinobacteria

Das grampositive Phylum der Actinobacteria enthält nur wenige für den Menschen pathogene Keime (Madigan et al., 2015). Eine Gattung der Actinobacteria stellen die Bifidobakterien dar (Zeissig, 2016). Sie sind hauptsächlich im Dünndarm vorzufinden. Bifidobakterien bauen Zucker ab und bilden als Stoffwechselprodukt Milch- und Essigsäure, sodass eine saure Umgebung entsteht und die meisten Pathogene nicht überleben. Zudem bilden sie Vitamine, die im Darm aufgenommen werden und in den Blutkreislauf gelangen (Matthes, 2016). Bifidobakterien sind in der Muttermilch enthalten und gelangen durch das mütterliche Stillen zum Kind und besiedeln schliesslich dessen Darm (Mueller et al., 2015). Zusammengefasst sind Bifidobakterien im Darm wichtig für die Wachstumshemmung von Pathogenen, Förderung und Reifung des Immunsystems und Bildung der Schleimhautbarriere im Darm (Mueller et al., 2015).

3.3.7 Prä- und Probiotika

Dysbiosen der intestinalen Mikrobiota können durch Prä- sowie Probiotika normalisiert werden (Bayer & Schmidt, 2017). Probiotika sind lebende *Mikroorganismen*, die in ausreichender Menge für die menschliche Gesundheit vorteilhaft sind (Matthes, 2016). Die Effekte der Probiotika lassen sich wie folgt zusammenfassen: Wiederherstellung und Stabilisierung der Barrierefunktion im Darm, vorteilhafte Beeinflussung des intestinalen Immunsystems sowie Senkung des intestinalen pH-Wertes. Probiotika sind in Joghurt sowie in angereicherten Lebensmitteln als Zusatzstoffe oder auch in probiotischen Arzneimitteln enthalten (Bayer & Schmidt, 2017). Bei *gastrointestinalen* Infektionen mit *C. difficile* beispielsweise werden häufig Probiotika verschrieben, um den Darm mit einer

gewünschten Spezies zu besiedeln und die Mikrobiota erneut aufzubauen und zu stabilisieren (Madigan et al., 2015). Matthes (2016) ergänzt, dass die gesamten Wirkungsmechanismen der Probiotika aktuell nicht vollständig geklärt sind. Gemäss Kahlert (2019) könnte der Einsatz von ausgewählten Probiotika sogar gewisse Antibiotikatherapien ersetzen.

Im Gegensatz zu Probiotika enthalten Präbiotika keine lebenden *Mikroorganismen*, sondern sind für den Menschen unverdauliche Oligosaccharide. Sie dienen als Nahrung für protektive Darmbakterien, sodass sich diese vermehren und pathogene Bakterien zerstören. Präbiotika stimulieren zudem die Bildung von Bifidobakterien und Lactobazillen (Matthes, 2016).

3.4 Antibiosen

In diesem Kapitel wird auf die Wirkung und unerwünschten Nebenwirkungen der für diese Arbeit relevanten Antibiotika eingegangen.

3.4.1 Wirkungsmechanismen von Antibiotika

Madigan et al. (2015) definieren Antibiotika als Stoffe, die von *Mikroorganismen* gebildet werden, um andere *Mikroorganismen* abzutöten. Von diesen Antibiotika kann jedoch nur ein kleiner Teil in der Humanmedizin genutzt werden, da viele auch für den Menschen toxisch wären. Ergänzt werden diese Stoffe durch synthetische und semisynthetische antimikrobielle Pharmazeutika. Gemäss Studer-Flury, Strub, Schmid und Schmid (2011) ist nicht jedes Antibiotikum in der Lage, jedes Bakterium abzutöten. Wie bereits beschrieben weisen Bakterien eine enorme Vielfalt auf, weshalb sich auch unterschiedliche Angriffspunkte für Antibiotika anbieten (Madigan et al. 2015). Entsprechend ist die Liste der folgenden Antibiotikagruppen nicht abschliessend, sondern beschränkt sich auf die Antibiotika, welche gemäss der SGGG für die Geburt empfohlen werden.

β -Laktamantibiotika

Madigan et al. (2015) erwähnen, dass über die Hälfte der verwendeten Antibiotika zu dieser Gruppe gehören. Medizinisch wichtige Arzneimittel wie Penicilline und Cephalosporine gehören aufgrund ihrer ähnlichen chemischen Struktur zur Gruppe der β -Laktamantibiotika.

Gemäss Madigan et al. (2015) verhindern Penicilline die Quervernetzung, die für Bakterien zur Stabilisierung der Zellwand nötig wäre. Dadurch verliert die Zellwand zunehmend an Stabilität. Letztendlich kann die Zellwand dem *osmotischen* Druck nicht mehr standhalten und es kommt zur *Lyse*. Aufgrund ihres Mechanismus wirken klassische Penicilline nur gegen grampositive Bakterien. Semisynthetische Penicilline wirken jedoch auch gegen einige gramnegative Bakterien und ansonsten penicillinresistente Bakterien. Gemäss Studer-Flury et al. (2011) gehören die Wirkstoffe Amoxicillin und Ampicillin zu den *Breitspektrum*-Penicillinen. Um den Wirkstoff vor Enzymen resistenter Bakterien zu schützen, kann Clavulansäure hinzugefügt werden. Laut Paulus (2016) sind Penicilline Mittel der Wahl in der Schwangerschaft. Laut Madigan et al. (2015) weisen die Cephalosporine den gleichen Wirkmechanismus auf wie die Penicilline. Die in der Medizin verwendeten semisynthetisierten Cephalosporine haben jedoch ein breiteres Wirkungsspektrum als Penicilline.

Makrolidantibiotika

Wirkstoffe dieser Gruppe hemmen die Proteinsynthese von Bakterien (Madigan et al., 2015). Besteht ein grosses Anaphylaxierisiko aufgrund von Penicillinen, soll laut Berger, Giannoni, McDougall & Stocker (2013) Clindamycin oder Vancomycin eingesetzt werden. Erythromycin wird aktuell nicht mehr empfohlen.

3.4.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Je nach chemischer Struktur des Antibiotikums können unterschiedliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftreten. Gemäss Studer-Flury et al. (2011) reichen die UAW der Antibiotika von neurologischen Störungen und allergischen Reaktionen über Hörschäden bis zu Verfärbungen des Zahnschmelzes. Weiter können bei mehreren Antibiotika Nierenschäden sowie Exantheme auftreten. Zu den häufigsten UAW zählen jedoch die gastroenterologischen Nebenwirkungen. Wie stark der Einfluss von Antibiotika auf das Mikrobiom ist, ist von verschiedenen individuellen Faktoren wie Ernährung und Stress abhängig (Symbiolact, 2016). Kahlert (2019) betont ausserdem, dass die Nebenwirkungen auch von der verwendeten Dosis, Anwendungsdauer und der Bandbreite abhängig sind.

Bezüglich Anwendung unter der Geburt zeigt er sich optimistisch, da die Dosis eher gering, die Anwendungsdauer vergleichsweise kurz und die Bandbreite meist klein ist.

Wirkung von Antibiotika auf den Darm

Antibiotika verändern die α -Diversität der Bakterien im Darm. Dadurch werden weniger Nahrungsbestandteile von Bakterien für uns enzymatisch abgebaut wie im Kapitel 3.3.4 bereits beschrieben. Folglich verbleiben mehr Kohlenhydrate im Darm, was dazu führt, dass durch *osmotische Vorgänge* Wasser ins Darmlumen gelangt, der Patient leidet somit unter *osmotischer* Diarrhö (Symbiolact, 2016).

Antibiotika nehmen ebenfalls Einfluss auf das vorhandene *Metabolom*. Bakterien, welche Vitamin K synthetisieren, sind in geringerer Anzahl oder gar nicht mehr vorhanden (Symbiolact, 2016). Auch die *Mikroorganismen*, die kurzkettige Fettsäuren produzieren, können von der Antibiose betroffen sein. In der Folge können sich pathogene und resistente Keime aufgrund der fehlenden Fettsäuren besser vermehren. Zusätzlich wird dabei das Darmepithel geschwächt. Das führt dazu, dass der betroffene Mensch infektanfälliger wird (Symbiolact, 2017). Diese Nebenwirkung beschreibt auch Kahlert (2019). Er fügt an, dass durch die Selektionierung der Bakterien auch eine Sepsis gefördert werden kann (Jäger, 2018; Kahlert, 2019). Das zeigt sich unter anderem darin, dass seit der Einführung des GBS-Screenings und IAP die Rate an EONS durch GBS gesunken ist, gleichzeitig ist die Zahl an Sepsen durch E. coli aber gestiegen (Jäger, 2018). Zudem ist der prophylaktische Einsatz von Antibiotika aufgrund möglicher Mikrobiomschäden und Resistenzen zu hinterfragen. Gemäss Bürger und Lange (2016) verfügt ein gesundes Mikrobiom über eine gewisse *Resilienz*. Diese ermöglicht die Wiederherstellung des ursprünglichen Zustandes nach einer Dysbiose zum Beispiel durch Antibiotika. Wie lange es jedoch dauert, bis dieser ursprüngliche Zustand wieder erreicht wird, ist von sehr vielen Einflussfaktoren abhängig. Eine nach siebentägiger Antibiose festgestellte höhere Zahl resistenter Keime konnte auch zwei Jahre später noch nachgewiesen werden (Symbiolact, 2016). In der nachfolgenden Abbildung 3 werden die Wirkungen von Antibiotika auf den Darm veranschaulicht.

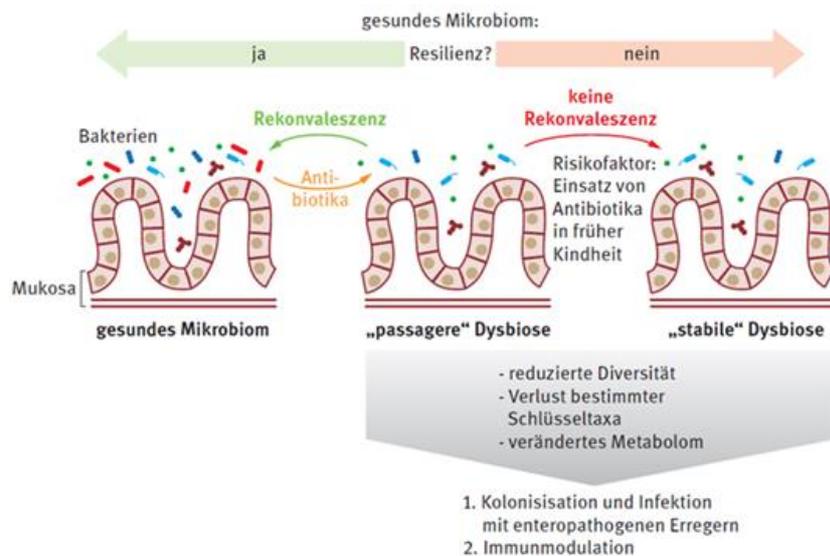


Abbildung 3: Veränderung des Mikrobioms nach Antibiotikatherapie, nach Bürger und Lange (2016).

Aktueller Forschungsstand: Nebenwirkungen beim Neugeborenen durch IAP

In ihrer Studie haben Aloisio et al. (2014) Stuhlproben von 52 termingeborenen Neugeborenen am 6. oder 7. Tag gesammelt und analysiert. Die Kinder wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: Vaginale Geburten ohne IAP als Kontrollgruppe sowie die Gruppe mit IAP. In der IAP-Gruppe erhielten die Mütter Ampicillin unter der Geburt. Zusätzlich wurden alle Kinder ausgeschlossen, die in der Zeit zwischen der Geburt und der Datensammlung Antibiotika oder Probiotika erhalten hatten. Um weitere Bias auszuschliessen, wurden nur Kinder berücksichtigt, die ausschliesslich gestillt wurden.

Die Ergebnisse von Aloisio et al. (2014) zeigen einen signifikanten quantitativen und qualitativen Unterschied bezüglich der Bifidobakterien auf. Bei anderen untersuchten Gattungen konnte hingegen kein Unterschied festgestellt werden.

Die Studie von Azad et al. (2016) wurde im Rahmen der Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) Studie durchgeführt. Im Alter von 3 und 12 Monaten wurden bei 198 Kindern Stuhlproben gesammelt und analysiert. Die Kinder teilen sich auf vier Gruppen auf:

1. Spontangeburt ohne IAP (Kontrollgruppe)
2. Spontangeburt mit IAP
3. Primäre Sectio
4. Notfallmässige Sectio

Die Antibiotikatherapien sowie die Ernährungsform, welche Mutter und Kind innerhalb der Datensammlung erhalten haben, wurden erfasst.

Die Ergebnisse von Azad et al. (2016) zeigen, dass ungeachtet der Ernährungsform alle drei Gruppen, die IAP erhielten, mit 3 Monaten eine Veränderung bezüglich Quantität und Qualität der intestinalen Mikrobiota aufweisen. Das Phylum der Bacteroidetes weist dabei eine geringere Menge auf. Werden die Kinder durch eine Sectio geboren, kann das Phylum Firmicutes vermehrt nachgewiesen werden. Bei notfallmässigen Sectiones lässt sich zudem eine grössere Anzahl an Proteobacterien feststellen.

Azad et al. (2016) können im Alter von 12 Monaten noch einen signifikanten Unterschied bei den Kindern mit notfallmässigen Sectiones nachweisen. Die Menge der Bacteroidetes ist nach wie vor verringert, die der Firmicutes und Proteobacterien wiederum erhöht. Kinder, die jedoch 3 Monate ausschliesslich gestillt wurden, zeigen trotz notfallmässiger Sectio keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf. Gemäss Kahlert (2019) kann davon ausgegangen werden, dass IAP einen Einfluss auf die Menge und Vielfalt des kindlichen Mikrobioms hat. Mögliche langfristige Auswirkungen bleiben aufgrund der genannten Ergebnisse noch unklar (Aloisio et al., 2014; Azad et al., 2016; Jäger, 2018; Kahlert, 2019).

3.4.3 Antimikrobielle Medikamentenresistenz

Madigan et al. (2015, S. 243) definieren die antimikrobielle Medikamentenresistenz als „(...) die erworbene Fähigkeit eines Mikroorganismus, der Wirkung eines antimikrobiellen Wirkstoffes zu widerstehen, für den er normalerweise empfindlich wäre.“ Madigan et al. (2015) betonen, dass resistentes Genmaterial bereits vor der Nutzung dieser Antibiotika in der Medizin vorhanden war, die Verbreitung seither aber stark zugenommen hat. Als Grund wird der falsche Umgang mit Antibiotika genannt. Es werden nicht nur mehr Antibiosen verschrieben als notwendig, sondern die Dosierung und die Anwendungsdauer sind in 50% der Fälle zu tief und/oder zu kurz. Dazu kommt der grosse Einsatz von Antibiotika in der Landwirtschaft, der über sehr lange Zeit in sehr hohen Dosen durchgeführt wird (Schneider, Marschalek, & Husslein, 2016).

Jede Antibiose fördert die Verbreitung von Resistenzen über den horizontalen Genaustausch, wobei eine intravenöse Applikation die Resistenzbildung nicht so stark fördert wie eine orale (Symbiolact, 2017). Laut Bürger und Lange (2016) kann wenige Tage nach der Antibiose resistentes Genmaterial gegen einen nicht verwendeten Wirkstoff festgestellt werden. Madigan et al. (2015) beschreiben, dass unter Selektionsdruck der Austausch von Genmaterial via horizontalem Gentransfer schnell ablaufen kann.

3.4.4 Pharmakokinetik der schwangeren Frau, Plazenta und Fetus

Gemäss Schaefer, Spielmann, Vetter und Weber-Schöndorfer (2012) gibt es in der Schwangerschaft Veränderungen bezüglich der *Pharmakokinetik*. So werden Arzneimittel durch das erhöhte Plasmavolumen, die erhöhte interstitielle Flüssigkeit und verringerten Plasmaproteine anders verteilt. Diese geringfügigen Veränderungen benötigen jedoch keine Anpassung bei der Dosierung. Weiter erklären Schaefer et al. (2012), dass die Leber einer schwangeren Frau in der Lage ist, mehr Fremdstoffe zu *metabolisieren* und die Filtrationsrate der Nieren zusätzlich erhöht ist. Auch diese Faktoren wirken sich auf die Pharmakokinetik aus.

Für die Verteilung zum Kind merken Schaefer et al. (2012) an, dass die erreichte Dosis beim Kind abhängig ist vom Austausch zwischen Plazenta und Fetus, der pH-Differenz zwischen Mutter und Kind, dem aktiven Rücktransport aus der Plazenta, der Plazentaperfusion, den chemischen Eigenschaften des Arzneistoffes, der Applikationsart und der renalen Ausscheidung des Feten. Gemäss Schaefer et al. (2012) haben kleinere und lipophile Moleküle einen Vorteil, zum Kind zu gelangen. Ausserdem werden durch eine intravenöse Applikation zeitweise hohe Dosen beim Feten erreicht. Der fetale Stoffwechsel spielt bei der Verteilung eine kleine Rolle. Um Arzneistoffe abzubauen, muss er sie über die Harnwege ausscheiden, durch Schlucken wieder aufnehmen und schliesslich über die Plazenta zur Mutter bringen. Laut Schaefer et al. (2012) reichern sich Penicilline und Cephalosporine im Fruchtwasser an. Ihre Wirkung gehe aber dementsprechend bei einem Blasensprung verloren.

3.5 Indikationen für eine intrapartale Antibiotikaphylaxe

Aufgrund der Eingrenzung des Themas wird in diesem Kapitel nur auf die von der SGGG empfohlenen Indikationen für eine Antibiotikaphylaxe unter der Geburt eingegangen.

3.5.1 Sectio caesarea

Wie bei anderen operativen Eingriffen wird auch bei einer Sectio eine Antibiotikaphylaxe empfohlen. Die Rate an postpartal auftretendem Fieber, Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen und anderen schweren Infektionen kann durch die Antibiotikaphylaxe bei einer Sectio halbiert werden (Thomas, 2007). Gemäss Schneider, Marschalek und Husslein (2016) kann die Rate an Endometritis nach einer geplanten Sectio sowie nach einer sekundären Sectio um 60% gesenkt werden, sofern die Mutter Antibiotika erhalten hat. Dementsprechend bringt eine Antibiotikaphylaxe bei einer Sectio einen grossen Nutzen für die Mutter. Umstritten ist jedoch der Zeitpunkt der Applikation. Thomas (2007) empfiehlt bis nach der Abnabelung des Neugeborenen zu warten. Auch so könne im relevanten Zeitraum eine genügend hohe Dosis des Antibiotikums erreicht werden. Demgegenüber steht die Aussage von Schneider et al. (2016), dass die intravenöse Applikation des Antibiotikums vor dem Hautschnitt einen wirksamen Schutz der Mutter für die oben genannten Infektionen bedeutet. Auch die SGGG empfiehlt die Applikation 30 Minuten vor dem Hautschnitt (Hoesli et al., 2015). Dadurch käme es nicht vermehrt zu längeren Aufenthalten auf einer neonatalen Intensivstation. Über langfristige Auswirkungen auf die Besiedelung des Mikrobioms des Neugeborenen könne aber noch keine Aussage gemacht werden.

Bei der Wahl des verwendeten Antibiotikums sollte laut Schneider et al. (2016) ein spezifischer Wirkstoff einem *Breitbandantibiotikum* vorgezogen werden, ausser die Mutter bringt weitere Risikofaktoren mit sich. Auch im Hinblick auf die Resistenzentwicklung und die höheren Kosten sollte die Wahl auf ein Schmalspektrumantibiotikum fallen. Schneider et al. (2016) empfehlen Ampicillin (2g) oder Cephalosporin (1-2g) als Einmaldosis.

3.5.2 Trägerinnen von B-Streptokokken; Culture-Based-Management

Laut Mylonas und Friese (2016) zählen GBS zur häufigsten Infektionsursache beim Neugeborenen. Eine durch GBS verursachte EONS tritt innert der ersten Lebenswoche auf und führt bei Frühgeburten meist zu einer Sepsis, bei termingeborenen Kindern besteht hingegen das Risiko einer Pneumonie. Diese frühe Form macht 90% aller durch GBS ausgelöster Infektionen aus (Surbek et al., 2017). Zudem geben Surbek et al. (2017) die Mortalitätsrate bei Frühgeborenen mit dieser Form der Sepsis mit 10-30% und bei Termingeborenen mit 2-3% an. Die late-onset-Sepsis, bis sechs Wochen postpartum, führt in den meisten Fällen zu einer Meningitis und wird durch die IAP nicht beeinflusst. Gemäss Jäger (2018) kann eine Sepsis nicht alleine auf das Vorhandensein eines Erregers zurückgeführt werden. Andere Faktoren wie eine Überreaktion des Immunsystems oder eine Dysbiose können ebenfalls eine Rolle spielen. Er führt weiter aus, dass Trägerinnen von GBS über das Risiko einer EONS informiert werden müssen. Zudem sollen sie aber auch über die möglichen Nebenwirkungen einer IAP aufgeklärt werden. Gemäss Kahlert (2019) ist nicht nur die Aufklärung der Frauen über die Nebenwirkungen von IAP notwendig, sondern auch der betreuenden Hebammen, Ärzte und Ärztinnen. Laut Surbek et al. (2017) sind in der Schweiz ungefähr 20% der schwangeren Frauen Trägerinnen von GBS. Rund 1 von 1000 Neugeborenen entwickelte vor der Einführung des generellen Screenings und der Antibiotikaphylaxe eine Infektion verursacht durch GBS. Die Zahl der Infektionen konnte durch das Screening mit anschliessender Antibiotikaphylaxe, auch Culture-Based-Management, um 80-90% gesenkt werden.

Die SGGG empfiehlt folgendes Vorgehen in der Schwangerschaft und während der Geburt: Alle Schwangeren sollen maximal fünf Wochen vor der Geburt auf GBS getestet werden. Dazu wird ein vaginaler/anorektaler Abstrich entnommen und daraus auf einem selektiven Spezialnährboden eine Kultur angelegt. Werden Bakterien der Gruppe B-Streptokokken während der Schwangerschaft nachgewiesen, gilt die Frau als Trägerin (Surbek et al., 2017). In diesem Fall erhält die Frau ab Geburtsbeginn, bei einsetzenden Wehen oder vorzeitigem Blasensprung eine intravenöse Antibiotikaphylaxe. Bei Vorhandensein von Risikofaktoren wie

Frühgeburlichkeit, Blasensprung über 18 Stunden ohne Wehen und Fieber wird auch ohne den positiven GBS-Abstrich zu einer Antibiose geraten.

Für die Antibiotikaprophylaxe empfehlen sowohl Surbek et al. (2017) als auch Mylonas und Friese (2016) die Behandlung mit einem möglichst spezifischen Wirkstoff. Es sollten mindestens zwei Dosen des Antibiotikums verabreicht worden sein, um eine genügende Abschirmung garantieren zu können. Zusätzlich sollen Neugeborene für 48h postpartum überwacht werden.

3.5.3 Trägerinnen von B-Streptokokken; Risk-Based-Management

Anders als in der Schweiz verzichten skandinavische Länder auf das kulturbasierte Vorgehen und wenden das risikofaktorenbasierte Vorgehen an. Laut ihrer Leitlinie sollen nicht alle Frauen in ihrer Schwangerschaft auf GBS getestet werden, da in Norwegen beispielsweise nur 0,5 von 1000 Geburten eine EONS entwickeln (Hordnes, Stray-Pedersen, Oian, & Brigsten, 2014). Empfohlen ist eine schnell durchführbare PCR bei Frühgeburtsbestrebungen sowie nach einer EONS bei früheren Geburten oder Blasensprung ≥ 18 h ohne Wehentätigkeit. Weiter ist eine Antibiotikaprophylaxe bei Verdacht auf eine Infektion unter der Geburt indiziert.

Hordnes et al. (2014) begründen dieses Vorgehen damit, dass vorwiegend Frühgeborene von einer Neugeborenenensepsis durch GBS gefährdet sind. Wird das Screening aber erst kurz vor der Geburt durchgeführt, sind bei Frühgeburten noch keine Resultate vorhanden. Antibiotika sollten nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden, da kurzfristige und langfristige Auswirkungen noch nicht ausreichend bekannt sind. Hordnes et al. (2014) gehen davon aus, dass nur 0.1-0.2% der Fälle, in denen eine Frau wegen GBS Antibiotika erhält, auch wirklich von dieser Prophylaxe profitiert wird. Zudem weisen 17% der GBS-Trägerinnen (30% der Schwangeren) mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor auf und erhalten alleine dadurch bereits eine IAP. Laut Kahlert (2019) ist es sinnvoll, die Kriterien für eine IAP aufgrund eines positiven GBS-Abstriches in der Schwangerschaft genauer zu definieren. Eine Möglichkeit besteht beispielweise in der Forschung nach Probiotika, welche GBS hemmen, oder der Suche nach weiteren Risikofaktoren, die eine EONS auslösen. Die bisherigen Evidenzen sprechen für den Einsatz von IAP bei den Trägerinnen von GBS.

3.6 CanMED Rollenmodell

Im folgenden Kapitel wird näher auf die Abschlusskompetenzen einer Hebamme eingegangen. Diese werden anhand des CanMED Rollenmodells erläutert und genauer beschrieben.

Hebammen besitzen ein breitgefächertes Repertoire an Fachkompetenzen und müssen unterschiedlichen Anforderungen, definiert in unterschiedlichen Rollen, gerecht werden. Diese werden im Rollenmodell in Anlehnung an die CanMEDs als Abschlusskompetenzen einer Hebamme dargestellt und nachfolgend näher beschrieben (Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, 2009).

Das CanMED Rollenmodell besteht aus sieben unterschiedlichen Rollen, die Hebammen als professionelle Gesundheitsfachpersonen als Ganzes repräsentieren. In der Rolle der Expertin übernehmen Hebammen in ihrem Berufsfeld die fachliche Führung. Sie treffen selbständig Entscheidungen und erfassen Prozesse der Regelrichtigkeit, Regelabweichung sowie der Regelwidrigkeit und beurteilen diese. Als Expertin verfolgen Hebammen das Ziel, die Regelrichtigkeit zu fördern. Vertrauensvolle Beziehungen zu Frauen, Paaren und Familien werden durch die Hebamme als Kommunikatorin hergestellt. Professionelle Qualität wird durch Hebammen gewährleistet, indem sie kontinuierlich im Austausch mit involvierten Personen stehen und situationsangemessen kommunizieren. Als Teamworkerin arbeitet die Hebamme stets im interprofessionellen und interdisziplinären Rahmen, erkennt Schnittstellen und versorgt Frau, Kind und Familie individuell. Um eine optimale Versorgung von Frau, Kind und derer Familie zu gewährleisten, leiten und organisieren Hebammen als Managerinnen die Ressourcen der Familie. Um vorausschauend arbeiten zu können, werden laufend Gesundheitsprozesse sowie professionelle Tätigkeiten dokumentiert.

In der Rolle der Health Advocate verpflichten sich Hebammen, Gesundheit von Frau und Familie zu unterstützen und zu fördern. Weiter sollen sich Hebammen an präventiven und gesundheitsfördernden Programmen beteiligen. Als Lernende und Lehrende sind Hebammen in einem lebenslangen Prozess des Lernens eingebunden. Sie reflektieren sich selbst und entwickeln sich auf diese Weise kontinuierlich in ihrer Profession weiter. Weiter analysieren Hebammen die aktuelle Praxis ihres Berufes, um Lücken erfassen zu können und zur Entwicklung des

Berufsstandes beizutragen. Letztendlich setzen sich Hebammen in der Rolle als Professionsangehörige für Lebensqualität und Gesundheit von Personen der Gesellschaft ein. Sie tragen Sorge zur eigenen Gesundheit und übernehmen ethische Verantwortung in unterschiedlichen Kontexten. Laufend sollen sich Hebammen aktuelles und neues Fachwissen aneignen, um ihre Berufspraxis den neusten Erkenntnissen anzupassen. Abschliessend sind alle Rollen dieses Modells wichtig, um als Hebamme engagiert, professionell und mit hoher Qualität in der Praxis auftreten und bestehen zu können (Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, 2009).

4. Diskussion

In diesem Kapitel wird die ausgewählte Literatur kritisch diskutiert und anschliessend die Fragestellung dieser Arbeit beantwortet.

Bei der ausgewählten Literatur handelt es sich um zwei Kohortenstudien, einen Artikel eines Gynäkologen und eine Expertenbefragung eines Infektiologen eines Kinderspitals. In der Studie „Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis against group B Streptococcus on the early newborn gut composition and evaluation of the anti-Streptococcus activity of Bifidobacterium strains“ von Aloisio et al. (2014) werden Stuhlproben von 52 Neugeborenen nach Spontangeburt entnommen. Das Vorgehen zur Datensammlung und Analyse der Stuhlproben wird von den Autoren äusserst genau beschrieben. Die Autoren versäumen es jedoch, genaue Angaben über das Sampling zu machen. Mit 52 untersuchten Neugeborenen ist die Studie aber eher klein. Die Studie kann laut Bertelsmann et al. (2007) als prospektive Kohortenstudie der Evidenzstufe IIb eingeordnet werden.

Die Studie „Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study“ von Azad et al. (2016) werden Stuhlproben von 198 Kindern nach Spontangeburt und Sectio im Alter von 3 und 12 Monaten untersucht. Sie weist ebenfalls eine ungenaue Beschreibung bei der Stichprobenziehung auf. Das Vorgehen bei der Durchführung der Antibiotikaprophylaxe ist nachvollziehbar und mit 198 Kindern weist die Studie eine gute Grösse auf. Gemäss Bertelsmann et al. (2007) wird diese prospektive Kohortenstudie ebenfalls in die Evidenzstufe IIb eingeteilt.

Die für das Expertengespräch und den Fachartikel ausgewählten Experten weisen beide Erfahrungen im Bereich Antibiotikaprophylaxe auf. Dr. Kahlert verfügt zudem über langjährige Erfahrung und Wissen im Bereich der Pädiatrie. Dr. Jäger arbeitet im Bereich der Gynäkologie und Geburtshilfe. Nach Bertelsmann et al. (2007) werden das Expertengespräch sowie der Fachartikel als klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten auf der untersten Evidenzstufe V eingeordnet.

4.1 Zeitpunkt der Kolonisation

In diesem Unterkapitel wird der Zeitpunkt der Kolonisation des Darmes eines Neugeborenen erläutert und kritisch hinterfragt.

Aloisio et al. (2014) gehen davon aus, dass der erste Kontakt zwischen Bakterien und dem Neugeborenen bei dessen Geburt stattfindet. Auch Jäger (2018) ist dieser Meinung, hält aber fest, dass sich das Mikrobiom der Mutter während der Schwangerschaft stark verändert und auch schon Bakterien der Mutter in der Plazenta nachgewiesen werden konnten. Mit dieser Thematik konfrontiert, erläutert Kahlert (2019), es sei vorstellbar, dass in der Plazenta Bakterien aus der Mundhöhle der Mutter vorkommen. Diese könnten beispielsweise beim Zähneputzen in die Blutbahn gelangen. Er schätzt dies aber als selten und nicht relevant ein und betont klar, dass die ersten Bakterien ab Geburt beginnen, das Neugeborene zu besiedeln. Kahlert (2019) misst diesen Pionierbakterien eine wichtige Bedeutung zu, wobei in erster Linie ihre Vielfalt entscheidend ist.

4.2 Wirkung von IAP auf das Mikrobiom des Neugeborenen

In diesem Unterkapitel werden die Ergebnisse und Meinungen zur Auswirkung von IAP auf das intestinale Mikrobiom des Kindes kritisch miteinander verglichen.

Kahlert (2019) macht deutlich, dass ein normales Mikrobiom nicht definiert werden kann. Er merkt jedoch an, dass eine grosse Diversität, die aber auch ausgewogen ist, grundsätzlich positiv zu werten ist.

In ihrer Studie konnten Aloisio et al. (2014) nachweisen, dass quantitative und qualitative Veränderungen des Mikrobioms festgestellt werden können. Denn Menge und Diversität der Bifidobakterien bei Neugeborenen, welche IAP ausgesetzt waren, sind niedriger als bei der Kontrollgruppe. Bei der übergeordneten Einheit der Bifidobakterien, den Bifidobacteriaceae, konnten Azad et al. (2016) hingegen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Quantität nach IAP feststellen. Der Einwand von Azad et al. (2016), die verwendeten Sequenzierungsverfahren könnten dazu geführt haben, dass Bifidobakterien nicht entdeckt wurden, entkräftigt deren Ergebnisse aber deutlich.

Die Studie von Aloisio et al. (2014) zeigt neben den Veränderungen bei den Bifidobakterien keine weiteren signifikanten Ergebnisse mehr auf. Das kann darauf zurückgeführt werden, dass es innerhalb einer Untersuchungsgruppe grosse Unterschiede in den Ergebnissen gegeben hat. Dass das einen so grossen Einfluss auf die Signifikanz hat, ist auf die mit 52 Neugeborenen doch eher kleine Stichprobe zurückzuführen.

Azad et al. (2016) haben noch andere Erkenntnisse gewonnen. So wiesen im Alter von 3 Monaten alle Kinder, die IAP ausgesetzt waren, ein verändertes Mikrobiom auf. Unabhängig von der Ernährungsform wiesen alle drei Vergleichsgruppen eine geringere Menge an Bacteroidetes auf. Die Zahl der Firmicutes war bei den durch Sectio geborenen Kindern jedoch erhöht. Zudem konnte bei den durch Notfallsectio geborenen Kindern eine grössere Menge an Proteobakterien festgestellt werden.

Im Alter von 12 Monaten konnten Azad et al. (2016) nur noch bei den Notfallsectiokindern eine signifikante Veränderung zur Kontrollgruppe feststellen. Bei der genaueren Betrachtung fällt auf, dass dieser Effekt nicht nachweisbar ist, falls die Kinder mindestens 3 Monate ausschliesslich gestillt wurden. Bei den Veränderungen handelt es sich um eine nach wie vor geringere Menge an Bacteroidetes und eine grössere Menge an Firmicutes und Proteobakterien.

Die Studienergebnisse von Aloisio et al. (2014) und Azad et al. (2016) sind aufgrund der verschiedenen Einteilung der Bakterien nur bedingt miteinander vergleichbar. Konkret untersuchten Aloisio et al. (2014) drei Arten und zwei Gattungen, wobei innerhalb der Gattung der Bifidobakterien zusätzlich sechs Arten unterschieden wurden. In der Studie von Azad et al. (2016) werden hingegen Daten von vier Phyla und 58 weiteren Familien und Gattungen unterschieden. Beide Studien decken die gleichen vier Phyla ab und die Studie von Azad et al. (2016) enthält auch alle Gattungen, welche bei Aloisio et al. (2014) vorkommen, oder mindestens die Gattung der Arten, welche Aloisio et al. (2014) verwenden. Beide Studien können jedoch eine quantitative und qualitative Veränderung durch IAP feststellen.

Jäger (2018) stellt in seinem Artikel einen Zusammenhang zwischen IAP, einem veränderten Mikrobiom der Mutter und nachfolgend einer gestörten Kolonisation des Neugeborenen her. Konkret wird die Übertragung notwendiger Bakterien durch IAP verhindert und die Zahl der pathologischen Keime gleichzeitig erhöht. Dies wiederum

wird deutlich, wenn die Erreger einer EONS betrachtet werden. Seit der Einführung der Prophylaxe gegen GBS sinkt die Zahl der durch sie verursachten Sepsen bei Neugeborenen. Gleichzeitig steigt aber die Zahl durch E. coli verursachter EONS an. Jäger (2018) fügt ebenfalls hinzu, dass eine Sepsis nicht alleine auf das Vorhandensein eines Erregers zurückgeführt werden kann, sondern mehrere Faktoren wie eine Überreaktion des Immunsystems oder eine Dysbiose ebenfalls eine Rolle spielen.

Bezüglich der Selektionierung der Bakterien stimmt Kahlert (2019) mit Dr. Jäger überein. Es kann davon ausgegangen werden, dass Antibiotika unter der Geburt einen Einfluss auf die Menge und die Vielfalt der Pionierbakterien haben. Kahlert (2019) gibt aber auch zu bedenken, dass bei den Auswirkungen von Antibiotika die Dosis, Dauer und Bandbreite eine entscheidende Rolle spielen. Bei einer Geburt werden in der Schweiz in der Regel Antibiotika mit einem schmalen Spektrum eingesetzt. Zudem ist die Anwendungsdauer bei einer Geburt kurz und die Dosis eher gering. Aufgrund dessen schätzt Kahlert (2019) die Auswirkungen von IAP auf das Mikrobiom kleiner ein als bei anderen Antibiotikatherapien.

Paare sollten über diese möglichen Auswirkungen eines Einsatzes von Antibiotika zur Abschirmung von GBS aufgeklärt werden (Jäger, 2018; Kahlert, 2019). Kahlert (2019) würde sich zudem wünschen, dass auch die beteiligten Fachpersonen über mögliche Folgen informiert werden.

4.3 Immunsystem

In diesem Unterkapitel wird auf die möglichen Einflüsse einer Dysbiose im Window of Opportunity eingegangen.

Azad et al. (2016) betonen, dass längerfristige Auswirkungen durch IAP möglich sind, auch wenn sich im Alter von 12 Monaten nicht mehr bei allen Kindern ein verändertes Mikrobiom nachweisen lässt. Dem schliesst sich auch Kahlert (2019) an. Man könne nicht wissen, was in dieser Zeit bezüglich des Trainings des Immunsystems geschieht, bis sich die Dysbiose aufgehoben hat. Das Immunsystem habe die Aufgabe der Abwehr sowie auch der Toleranz, was wiederum vorerst erlernt werden muss. Insofern ist auch der Einsatz von Antibiotika in dieser sensiblen Phase, bis sich das Immunsystem entwickelt hat, in jedem Fall zu hinterfragen. Auch

Jäger (2018) verbindet das Mikrobiom mit dem Immunsystem. Eine Dysbiose zur Zeit dessen Entwicklung in den ersten drei Lebensjahren könne Auswirkungen auf die Gesundheit haben. So konnten bei einem Einsatz von Antibiotika über längere Zeit im Kindesalter Asthma sowie Allergien und Adipositas als Folge nachgewiesen werden (Azad et al., 2016). Auch Kahlert (2019) betont, dass es bei der Anwendung von Antibiotika in der Kindheit bereits gute Daten gibt, aber die Auswirkungen von Antibiotika unter der Geburt auf das Kind noch nicht wirklich erforscht sind. Trotzdem sollte das bisher bekannte Wissen dazu verwendet werden, Antibiotika zurückhaltender einzusetzen. Nicht nur um Resistenzen nicht noch weiter zu fördern, sondern auch um einen Schaden am Mikrobiom verhindern zu können. Er ist der Auffassung, dass mit mehr Wissen über das Gleichgewicht des Mikrobioms und unterstützenden Möglichkeiten, wie der Einsatz von ausgewählten Probiotika, die Zahl an Antibiotikatherapien verkleinert werden könnte. Er ist sogar der Meinung, dass eine prophylaktische Abschirmung aus heutiger Sicht eigentlich eher kontraproduktiv sein kann und es zu mehr Infektionen kommt. Die bisherigen Evidenzen sprechen aber trotz aller Hypothesen für eine IAP gegen EONS verursacht durch GBS. Es ist aber vorstellbar, dass es Möglichkeiten gibt, genauer herauszufinden, welche schwangeren Frauen deshalb wirklich Antibiotika unter der Geburt erhalten müssen.

4.4 Bezug zur Fragestellung

Die für die vorliegende Arbeit definierte Fragestellung „Inwiefern hat eine intrapartale Antibiotikaphylaxe einen Effekt auf das kindliche intestinale Mikrobiom?“ können nun folgende Antworten gegeben werden:

In ihren Studien konnten Aloisio et al. (2014) und Azad et al. (2016) mittels Stuhlproben im Alter von 6 respektive 7 Tagen beziehungsweise 3 und 12 Monaten eine veränderte Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms sowie eine kleinere Zahl an Bakterien bei den Kindern nachweisen, die Antibiotika unter der Geburt ausgesetzt waren. Die beiden Ärzte Jäger (2018) und Kahlert (2019) nennen beide die Selektionierung durch die Antibiotikagabe als Einflussfaktor auf das kindliche intestinale Mikrobiom. So werden durch den Einsatz von Antibiotika unter der Geburt für das Kind wichtige Bakterien getötet, aber resistente, potenziell pathogene Keime überleben. Dies führt zu einer veränderten Zusammensetzung der Pionierbakterien.

Bezüglich der Langzeitfolgen eines veränderten Mikrobioms durch IAP sind sich Aloisio et al. (2014), Azad et al. (2016), Jäger (2018) und Kahlert (2019) einig, dass zur Zeit noch keine Aussagen gemacht werden können und deshalb mehr Forschung zu diesem Thema nötig ist.

In Bezug auf die Aufklärung dieser Thematik betonen Jäger (2018) und Kahlert (2019), dass Frauen über die Risiken einer EONS aber auch einer IAP bereits in der Schwangerschaft informiert werden müssen. Kahlert (2019) ist der Auffassung, dass auch Fachpersonen dementsprechend mehr über die Folgen von IAP, der Entwicklung des Mikrobioms und des Immunsystems wissen müssen.

5. Theorie-Praxis-Transfer

In diesem Kapitel werden gemäss dem Ziel der Bachelorarbeit, Hebammen für die beschriebene Thematik zu sensibilisieren, sowie über die aktuellen Meinungen und Ergebnisse zu informieren, die wichtigsten für die Praxis relevanten Punkte aufgezeigt.

5.1 Hebammenrelevante Inhalte

Wie im Kapitel 3.6 erwähnt, werden die Abschlusskompetenzen der Hebamme anhand des CanMED Rollenmodells definiert. Hebammenrelevante Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich ebenfalls in dieses Modell einordnen. Mit steigender Zahl an Sectiones und weiteren Risikofaktoren wie Frühgeburtlichkeit nimmt die Relevanz von Antibiotika unter der Geburt für Hebammen zu.

In der Rolle der Expertin müssen Hebammen die Risikofaktoren einer EONS kennen. Zudem sollen sie den Expertenbrief der SGGG in der Praxis entsprechend umsetzen. Auch im Falle einer Sectio muss die Hebamme über die gängige Praxis der perioperativen Antibiotikaphylaxe Bescheid wissen. Aus der Diskussion der Erkenntnisse dieser Bachelorarbeit wird deutlich, dass eine Hebamme die Aufgaben des Mikrobioms in Bezug auf das Immunsystem sowie die möglichen Auswirkungen einer Antibiose unter der Geburt auf das Mikrobiom kennen muss. Schliesslich fördert die Hebamme als Health Advocate die Gesundheit von Mutter, Kind und Familie (Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, 2009). Mit ihrem Wissen kann sie im Wochenbett und im ersten Lebensjahr durch Unterstützung der Stillbeziehung die Vielfalt des Mikrobioms unterstützen und fördern. Auch Probiotika können eine Möglichkeit darstellen, wie die Hebamme die Gesundheit von Mutter und Kind fördern kann. Wie und wann das erfolgen soll, ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Der Einsatz von Vaginal Seeding benötigt noch weitere Forschung, ehe er für die Frauen empfohlen werden kann.

Als Kommunikatorin hat die Hebamme die Aufgabe, die werdende Mutter über jegliche Risiken einer EONS, verursacht durch GBS, zu informieren. Des Weiteren sollte sie auch die möglichen Nebenwirkungen auf das Mikrobiom ansprechen. Auf diese Art und Weise kann die Hebamme schwangeren Frauen zu einer informierten Entscheidung verhelfen.

Als Teamworkerin hat die Hebamme die Möglichkeit, nicht nur innerhalb ihrer Profession, sondern auch im interprofessionellen Setting mit Geburtshelferinnen und Geburtshelfern, Neonatologinnen und Neonatologen sowie mit Pflegefachpersonen über die Thematik zu sprechen. Dadurch werden neue Erkenntnisse der Mikrobiomforschung in der Praxis diskutiert. Bei einem solch neuen und unentdeckten Thema können diese Diskussionen auch zu weiterer Forschung anregen.

5.2 Praxisempfehlungen

Aus dieser Arbeit ergeben sich verschiedene Praxisempfehlungen für die Hebammenarbeit. Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über konkrete Punkte, die eine Hebamme in der Praxis umsetzen kann.

Tabelle 4: Eigene Darstellung der Praxisempfehlungen

Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> - Vaginaler/anorektaler Abstrich gemäss dem Expertenbrief der SGGG. - Aufklärungsgespräch mit den Eltern bei positivem Befund der GBS-Kultur. - IAP bereits in der Schwangerschaft erwähnen und erklären (informed choice).
Geburt	<ul style="list-style-type: none"> - Umsetzen der IAP gemäss dem Expertenbrief der SGGG. - Stillen kurz nach der Geburt unterstützen.
Wochenbett	<ul style="list-style-type: none"> - Die möglichen Folgen einer IAP auf das kindliche Mikrobiom aufzeigen und erklären. - Förderung der Stillbeziehung sowie Erklärung, weshalb dies wichtig und unterstützend ist nach IAP.

6. Schlussfolgerungen

Die Antibiotikaprophylaxe unter der Geburt bei positivem GBS-Abstrich in der Schwangerschaft oder bei einer Sectio gehören in der Schweizer Geburtshilfe zum Alltag. Da auf diese Art und Weise schwerwiegende Infektionen bei Mutter und Kind meistens verhindert werden können und gravierende langfristige Auswirkungen bis anhin nicht nachgewiesen sind, erscheint der Einsatz von IAP den Verfasserinnen gerechtfertigt.

Die Literaturrecherche für diese Arbeit hat gezeigt, dass die Forschung zum Thema Mikrobiom noch jung ist und wenige Ergebnisse zu finden sind. Ergebnisse über die Langzeitauswirkungen einer Antibiotikatherapie in den ersten drei Lebensjahren sind bereits vorhanden. Die Verfasserinnen sind der Ansicht, dass es mehr Forschung braucht über die langfristigen Auswirkungen einer IAP auf das Mikrobiom. Allerdings sind viele Zusammenhänge, die das Mikrobiom betreffen, noch unklar. Weitere Forschungen im Bereich Entstehung des Immunsystems, psychischer Gesundheit und weiteren Faktoren, die vom Mikrobiom beeinflusst werden, sehen die Verfasserinnen deshalb als unerlässlich an.

Die untersuchte Literatur lässt keine Schlüsse über mögliche längerfristige Auswirkungen zu. Allerdings zeigt sie einen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Antibiotika unter der Geburt und einer veränderten Menge und Diversität des intestinalen Mikrobioms auf. Ein gezielter Einsatz von Antibiotika in der Geburtshilfe erscheint den Verfasserinnen deshalb sinnvoll. Interessant wäre ihrer Meinung nach auch eine Studie, die das GBS-Management in Skandinavien mit dem in der Schweiz vergleicht.

Die Verfasserinnen sind der Ansicht, dass die Hebamme während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett die Möglichkeit hat, die Thematik anzusprechen und durch einen gezielten Einsatz von Antibiotika und einer Stillförderung die Diversität des Mikrobioms fördern kann.

6.1 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit haben die Verfasserinnen den Fokus auf die Auswirkungen von IAP auf das kindliche intestinale Mikrobiom gelegt.

Das Thema Mikrobiom umfasst viele Faktoren, welche in der vorliegenden Arbeit nicht alle berücksichtigt werden konnten, da sie das Ausmass der Arbeit weit überschritten hätten. Den Verfasserinnen ist bewusst, dass es weitere Indikationen für eine IAP gibt.

Durch den Ausschluss von Frühgeburten wurde die Studienlage drastisch verkleinert. Zudem stellt die Stillzeit ebenfalls eines der besser erforschten Themengebiete dar, was in dieser Arbeit aber nur am Rande berücksichtigt werden konnte. Trotz einer systematischen Literaturrecherche muss davon ausgegangen werden, dass nicht alle relevanten Informationen gefunden und miteinbezogen werden konnten. Dadurch konnten nicht alle wichtigen Standpunkte des Themas berücksichtigt werden.

Bei den verwendeten Studien wird das Sampling nicht genügend nachvollziehbar beschrieben. Zudem ist die genaue Durchführung der IAP teilweise zu ungenau erläutert. Der Zusammenhang mit Dosis und Anwendungsdauer der IAP wird in beiden Studien nicht berücksichtigt und konnte dementsprechend von den Verfasserinnen auch nicht aufgenommen werden. Aufgrund des unterschiedlichen Zeitpunktes der Datensammlung sind die Studien nur beschränkt miteinander vergleichbar.

Infolge fehlender Daten war es den Verfasserinnen nicht möglich aufzuzeigen, wie viele Frauen in der Schweiz tatsächlich Antibiotika unter der Geburt erhalten. Schlussendlich blieben während und nach dem Schreibprozess dieser Arbeit gewisse Fragen unbeantwortet.

6.2 Offene Fragen

Folgende Fragen bleiben für die Verfasserinnen offen und ungeklärt:

- Zu welchem Zeitpunkt werden Neugeborene zum ersten Mal mit Bakterien konfrontiert?
- Inwiefern können Probiotika in der Schwangerschaft und postnatal bei der Problematik GBS induzierter EONS eingesetzt werden?
- Inwiefern kann ein positiver GBS-Abstrich in der Schwangerschaft verfeinert werden, um IAP gezielter einzusetzen?
- Inwieweit gibt es wirkungsvolle und alternative Methoden zu IAP bei positiven GBS?
- Welche anderen Faktoren ausser bestimmten Bakterien begünstigen eine EONS?

6.3 Zukunftsausblick

Die Verfasserinnen stellen fest, dass die Auswirkungen einer IAP von Experten diskutiert wird. Noch weitestgehend unerforscht sind dabei die Langzeitauswirkungen auf die Gesundheit des Kindes. Die Forschung im Bereich des Mikrobioms hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Der Fokus liegt dabei mehrheitlich auf dem intestinalen Anteil des Mikrobioms. Das Thema Mikrobiom wird auch in Zeitschriften und Büchern wie „Darm mit Charme“ von Enders (2014) aufgegriffen und beschrieben. Dadurch gewinnt das Mikrobiom auch in der breiten Bevölkerung an Aufmerksamkeit.

Die in diese Arbeit miteinbezogene kanadische CHILD Studie von Azad et al. (2016) ist eine der weltweit bekanntesten Langzeitstudien. Forscher begleiten Kinder dieser Studie von der Kindheit bis hin zum Erwachsenenalter. Die Entwicklung sowie Gesundheit der Kinder wird auf diese Weise weiterhin untersucht werden. Den Forschenden bietet sich so die Möglichkeit, die Kinder von Geburt an zu begleiten und später mögliche Rückschlüsse bezüglich Gesundheit zu machen. Diesbezüglich sind die Verfasserinnen gespannt, weitere Erkenntnisse dieser Langzeitstudie zu lesen.

Weiter ist den Verfasserinnen das Studienprotokoll mit dem Titel: „A comparison of intestinal microbiota in a population of low-risk infants exposed and not exposed to intrapartum antibiotics: The Baby & Microbiota of the intestine cohort study protocol“ von Simioni et al. (2016) bekannt. Diese nicht veröffentlichte Studie behandelt ebenfalls die Thematik dieser Bachelorarbeit und könnte weitere spannende Ergebnisse liefern.

Die Verfasserinnen sind gespannt, welche Erkenntnisse die künftige Forschung zum Thema Mikrobiom und dessen Einfluss von IAP für Erkenntnisse bringen kann. Die neuen Erkenntnisse können hoffentlich dazu beitragen, Mutter und Kind wirkungsvoll vor möglichen Infektionen zu schützen, ohne damit mögliche Langzeitfolgen für das Kind zu riskieren. Vielleicht können diese Ergebnisse auch zu einer Senkung der Antibiotikaphylaxen unter der Geburt beitragen, was möglicherweise auch einen Einfluss haben könnte auf immunologisch bedingte Krankheiten verursacht durch Dysbiosen.

Literaturverzeichnis

- Aloisio, I., Mazzola, G., Corvaglia, L. T., Tonti, G., Faldella, G., Biavati, B., & Di Gioia, D. (2014). Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis against group B Streptococcus on the early newborn gut composition and evaluation of the anti-Streptococcus activity of Bifidobacterium strains. *Applied Microbiology and Biotechnology*. <https://doi.org/10.1007/s00253-014-5712-9>
- Azad, M., Konya, T., Persaud, R., Guttman, D., Chari, R., Field, C., Sears, M., Mandhane, P., Turvey S., Subbarao, P., Becker, A., Scott, J., & Kozyrskyj, A., the CHILD Study Investigators. (2016). Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 123(6), 983–993. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13601>
- Bayer, W., & Schmidt, K. (2017). Intestinale Dysbiosen erkennen und therapieren: Erweiterte Erkenntnisse durch metagenomische Stuhluntersuchungen. *Ernährung & Medizin*, 32(03), 105–108. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116347>
- Berger, C., Giannoni, E., McDougall, J., & Stocker, M. (2013). Empfehlungen zur Prävention und Therapie von Termin- und knapp frühgeborenen Kindern (>34 SSW) mit erhöhtem Risiko einer perinatalen bakteriellen Infektion (early-onset Sepsis). *Paediatrica*, Vol. 24(Nr. 1), 11–13.
- Bertelsmann, H., Lerzynski, G., & Kunz, R. (2007). Kritische Bewertung von Studien zu therapeutischen Interventionen. In R. Kunz, G. Ollenschläger, H. Raspe, G. Jonitz, & N. Donner-Banzhoff (Hrsg.), *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis* (2. überarbeitet und erweiterte Auflage). Köln: Deutscher Ärzte Verlag.
- Brendel, K. (2015). *Kritische Evaluation von Literatur* (Unveröffentlichtes Unterrichtsmaterial). Winterthur: Zürcher Hochschule für angewandte Wissenschaften (ZHAW).

- Bundesamt für Statistik. (o. J.). Reproduktive Gesundheit. Abgerufen 15. März 2019, von <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/reproduktive.html>
- Bürger, M., & Lange, K. (2016). Einfluss von Antibiotika auf das gastrointestinale Mikrobiom. In A. Stallmach & M. Vehreschild (Hrsg.), *Mikrobiom. Wissensstand und Perspektiven* (S. 83–91). Berlin: de Gruyter.
- Durovic, A., & Tschudin-Sutter, S. (2016). Update zu Clostridium difficile. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum*, 16(10). <https://doi.org/10.4414/smf.2016.02582>
- Eich, G. (2018). *Symposium: Das Mikrobiom - Faszinierender Organismus - Was hat das mit Geburtshilfe zu tun?* (Nicht veröffentlichte Powerpoint Präsentation). Zürich: Triemli Spital.
- Enders, G. (2014). *Darm mit Charme. Alles über ein unterschätztes Organ* (21. Auflage). Berlin: Ullstein Buchverlage GmbH.
- Farowski, F., & Vital, M. (2016). Bioinformatische und statistische Grundlagen. In A. Stallmach & M. Vehreschild (Hrsg.), *Mikrobiom. Wissensstand und Perspektiven* (1. Auflage). Berlin ; Boston: De Gruyter.
- Gessner, A. (2016). Das Mikrobiom. Entscheidender Faktor für die Personalisierte Medizin der Zukunft. *Medizin von morgen*, (51).
- Hasel, H. (2015). Verdauungssystem. In R. Huch & K. D. Jürgens (Hrsg.), *Mensch, Körper, Krankheit: Anatomie, Physiologie, Krankheitsbilder; Lehrbuch und Atlas für die Berufe im Gesundheitswesen*. (7. Auflage). München: Elsevier.
- Hoesli, I., El Alama-Stucki, S., Drack, G., Giraed, T., Irion, O., Schulzke, S., Singer, M., Sprecher, F., Surbek, D., Pally, U., Züst, B. (2015). *Guideline Sectio Caesarea*. Abgerufen von https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/2_Guidelines/De/Guideline_Sectio_Caesarea_2015.pdf

- Hordnes, K., Stray-Pedersen, B., Oian, P., & Brigsten, A. K. (2014). Group B streptococcus in pregnancy and delivery. Abgerufen 12. Februar 2019, von Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology website: <http://www.nfog.org/files/guidelines/11%20NGF%20Obst%20Group%20B%20Strep%20Hordnes.pdf>
- Jäger, H. (2018). *Das Mikrobiom und die Immunentwicklung der Neugeborenen*. Abgerufen von http://www.medizinisches-coaching.net/wp-content/uploads/2017/06/Mikrobiom_gp_43-1_Jäger.pdf?x47477
- Kahlert, C. (2019, Februar 8). *Expertenbefragung Bachelorarbeit*.
- Kahlert, C., & Müller, P. (2014). Mikrobiom – die Entdeckung eines Organs. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum*, 14(1617). <https://doi.org/10.4414/smf.2014.01899>
- König, B. (2017). Die Bedeutung des Mikrobioms bei Neugeborenen. *Neonatalogie Scan*, 06(03), 219–229. <https://doi.org/10.1055/s-0043-114616>
- Lang, C. (2018). Lactobacillus – Alleskönner für die Gesundheit? *BIOspektrum*, 24(1), 23–26. <https://doi.org/10.1007/s12268-018-0885-x>
- Lathrop, S. K., Bloom, S. M., Rao, S. M., Nutsch, K., Lio, C.-W., Santacruz, N., Peterson, D., Stappenbeck, T., Hsieh, C.-S. (2011). Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature*, 478(7368), 250–254. <https://doi.org/10.1038/nature10434>
- Lutz, F., & Gianom, M. (2018). *Vaginal Seeding – Chance oder Risiko?* (S. 45–53). Abgerufen von <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0044-101138>
- Madigan, M. T., Martinko, J. M., Stahl, D. A., & Clark, D. P. (2015a). *Brock Mikrobiologie kompakt* (13., aktualisierte Aufl. [der engl. Ausg.]; M. Jahn & D. Jahn, Hrsg.). Hallbergmoos: Pearson.
- Matamoros, S., Gras-Leguen, C., Le Vacon, F., Potel, G., & de La Cochetiere, M.-F. (2013). Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends in Microbiology*, 21(4), 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.12.001>

- Matthes, H. (2016). Prä- und Probiotika. In A. Stallmach & M. Vehreschild (Hrsg.), *Mikrobiom. Wissensstand und Perspektiven* (S. 269–298). Berlin: de Gruyter.
- McCoy, K. D., & Köller, Y. (2015). New developments providing mechanistic insight into the impact of the microbiota on allergic disease. *Clinical Immunology*, *159*(2), 170–176. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.05.007>
- Mueller, N. T., Bakacs, E., Combellick, J., Grigoryan, Z., & Dominguez-Bello, M. G. (2015). The infant microbiome development: mom matters. *Trends in Molecular Medicine*, *21*(2), 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.002>
- Mylonas, I., & Friese, K. (2016). Infektionen in der Schwangerschaft und bei der Geburt. In H. Schneider, P. Husslein, & K.-T. M. Schneider (Hrsg.), *Die Geburtshilfe* (5. Auflage, S. 581–584). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Nesterenko, S. (2012). *Erfolgreiche Darmsanierung: bei Reizdarm, Verstopfung, Blähungen, Allergien, Müdigkeit, Candida, Nahrungsmittelintoleranzen und vielen weiteren Beschwerden* (1. Auflage). Weinheim: Rainer Bloch Verlag.
- Paulus, W. E. (2016). Embryologie und Teratologie. In H. Schneider, P. Husslein, & K.-T. M. Schneider (Hrsg.), *Die Geburtshilfe* (5. Auflage, S. 95). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Peter, S. (2016). Mikrobiom und Metagenom - Präanalytik, DNA-Extraktion und Next-Generation-Sequencing aus Stuhlproben. In A. Stallmach & M. Vehreschild (Hrsg.), *Mikrobiom. Wissensstand und Perspektiven* (1. Auflage). Berlin ; Boston: Walter de Gruyter, GmbH.
- Proquitté, H. (2016). Entwicklung des Mikrobioms beim Neugeborenen und Kleinkind. In A. Stallmach & M. Vehreschild (Hrsg.), *Mikrobiom. Wissensstand und Perspektiven* (S. 49–60). Berlin: de Gruyter.
- Ramamurthy, D., Pazhani, G. P., Sarkar, A., Nandy, R. K., Rajendran, K., Sur, D., Manna, B., Ramamurthy, T. (2013). Case-Control Study on the Role of Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* as a Cause of Diarrhea among Children in Kolkata, India. *PLoS ONE*, *8*(4), e60622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060622>

- Ris, I., & Preusse-Bleuler, B. (2015). Arbeitsinstrument für ein Critical Appraisal (AICA) eines Forschungsartikels. Unveröffentlichte Schulungsunterlagen Bachelorstudiengänge Departement Gesundheit ZHAW.
- Schaefer, C., Spielmann, H., Vetter, K., & Weber-Schöndorfer, C. (Hrsg.). (2012). Grundsätzliches zur Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft. In *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit* (8. Auflage). München: Elsevier GmbH.
- Schneider, H., Marschalek, J., & Husslein, P. (2016). Sectio caesarea. In H. Schneider, P. Husslein, & K.-T. M. Schneider (Hrsg.), *Die Geburtshilfe* (5. Auflage, S. 867). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Sozańska, B. (2019). Microbiome in the primary prevention of allergic diseases and bronchial asthma. *Allergologia et Immunopathologia*, 47(1), 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.03.005>
- Studer-Flury, A., Strub, P., Schmid, C., & Schmid, B. (2011). *Arzneimittellehre für Krankenpflegeberufe* (9. Auflage). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Surbek, D., Henle-Gross, A., Seydoux, J., Honegger, C., Irion, O., & Drack, G. (2017). Prophylaxe der Early-onset-Neugeborenenensepsis durch Streptokokken der Gruppe B. *Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe*.
- Suter, P. M. (2008). *Checkliste Ernährung: (3., aktualisierte Aufl)*. Stuttgart: Thieme.
- Symbiolact. (2016). Antibiotika: Langzeitfolgen für die Darmflora unterschätzt? *Symbiopharm Fachwissen*. Abgerufen von https://www.symbiopharm.de/fileadmin/PDFs/SymbioLactundmehr/2014_Wissenschaftsbeilage.pdf
- Symbiolact. (2017). Antibiotika: Vorteile nutzen . Risiken kennen (Teil 1). *Symbiopharm Fachwissen*. Abgerufen von https://www.symbiopharm.de/fileadmin/PDFs/SymbioLactundmehr/Wissenschaftsbeilage_21017.pdf
- Thomas, A. (2007). Geburtshilfliche Operationen. In C. Mändle & S. Opitz Kreuter (Hrsg.), *Das Hebammenbuch. Lehrbuch der praktischen Geburtshilfe* (5. Auflage, S. 515). Stuttgart: Schattauer GmbH.

- Torow, N., & Hornef, M. W. (2017). The Neonatal Window of Opportunity: Setting the Stage for Life-Long Host-Microbial Interaction and Immune Homeostasis. *The Journal of Immunology*, 198(2), 557–563.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601253>
- Weber, D., & Holler, E. (2016). Interaktion zwischen Immunsystem und Mikrobiota. In A. Stallmach & M. Vehreschild (Hrsg.), *Mikrobiom. Wissensstand und Perspektiven* (S. 219–231). Berlin: de Gruyter.
- Zbinden, R. (2017a). *Grundlagen zur geburtshilflich relevanten Mikrobiologie, Hygiene und Genetik* (Nicht veröffentlichte Vorlesung und Powerpoint Präsentation). Winterthur: Zürcher Hochschule für angewandte Wissenschaften.
- Zbinden, R. (2017b). *Grundlagen zur geburtshilflich relevanten Mikrobiologie, Hygiene und Genetik BA.HB21- Medizinische Grundlagen I* (Nicht veröffentlichte Vorlesung und Powerpoint Präsentation). Winterthur: Zürcher Hochschule für angewandte Wissenschaften.
- Zeissig, S. (2016). Die physiologische Standortflora. In A. Stallmach & M. Vehreschild (Hrsg.), *Mikrobiom. Wissensstand und Perspektiven* (S. 61–82). Berlin: de Gruyter.
- Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften. (2009). *Abschlusskompetenzen Bachelorstudiengang Hebamme*. Abgerufen von <https://www.zhaw.ch/storage/gesundheit/studium/bachelor/hebammen/broschue-re-abschlusskompetenzen-bsc-hebammen-zhaw.pdf>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung des frühkindlichen Mikrobioms und mögliche Einflussgrößen für dessen Zusammensetzung, nach Proquitté (2016).....	18
Abbildung 2: Interaktion von Darm-Mikrobiom und Wirt, nach Proquitté (2016).	19
Abbildung 3: Veränderung des Mikrobioms nach Antibiotikatherapie, nach Bürger und Lange (2016).	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigene Darstellung der Keywords und verwendeten Datenbanken	6
Tabelle 2: Eigene Darstellung der gewählten Literatur	7
Tabelle 3: Eigene Darstellung der relevanten Bakterien.....	22
Tabelle 4: Eigene Darstellung der Praxisempfehlungen.....	43

Abkürzungsverzeichnis

16S-rRNS	16S-ribosomale Ribonukleinsäure
Asthma	Asthma bronchiale
C. difficile	Clostridium difficile
CHILD	Canadian Healthy Infant Longitudinal Development
DNS	Desoxyribonukleinsäure
E. coli	Escherichia coli
EONS	early-onset Neugeborenenensepsis
GBS	Gruppe B-Streptokokken
IAP	Intrapartale Antibiotikaprophylaxe
IgE	Immunglobulin E
OTU	operational taxonomic units
PCR	Polymerasekettenreaktion
Sectio	Sectio caesarea
SGGG	Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
ZHAW	Zürcher Hochschule für angewandte Wissenschaften

Wortzahl

Abstract: 188 Wörter

Arbeit: 11'583 Wörter (exklusive Titelblatt, Abstract, Tabellen und deren Beschriftungen, Abbildungen und deren Beschriftungen, Literaturverzeichnis, Danksagung, Eigenständigkeitserklärung und Anhang)

Danksagung

Wir bedanken uns bei Katja Hoffmann-Gessner für die Betreuung während des Schreibprozesses dieser Bachelorarbeit. Ein spezieller Dank geht auch an Dr. med. Christian Kahlert für die Zeit, die er sich für die Expertenbefragung genommen hat. Weiter möchten wir auch allen Personen danken, die unsere Arbeit kritisch gelesen haben. Insbesondere sind das Dr. med. Josef Germann und Andrea Werlin-Grosjean. Ein letzter Dank gebührt ausserdem unseren Familien, Lebenspartner und Freunden für die Unterstützung während des Schreibprozesses.

Eigenständigkeitserklärung

„Wir erklären hiermit, dass wir die vorliegende Arbeit selbständig, ohne Mithilfe Dritter und unter Benutzung der angegebenen Quellen verfasst haben.“

Ort, Datum

Seraina Baumgartner

Ort, Datum

Jessica Vetterli

Anhänge

Anhang A: Glossar

A

Absorption	Hier: Übertritt von Stoffen aus dem Darmlumen in den Blutkreislauf.
Agar	pflanzliches Geliermittel
α -Diversität	Ist ein Mass für die Artenvielfalt eines Lebensraums. Beschreibt die Anzahl der in einem Habitat vorkommenden Arten.
Anoxisch	Bezeichnung für einen sauerstofffreien Bereich.
Archaeen	Einzellige Organismen ohne Zellkern, sondern mit in sich geschlossenen DNS-Molekülen.
Atopisch	Genetisch determinierte Bereitschaft auf Kontakt mit natürlichen oder künstlichen Umweltstoffen mit gesteigerter Bildung von Immunglobulinen. Beispielsweise Allergien, Neurodermitis und Asthma bronchiale.
Ausserklinisches Setting	hier: Hebammenpraxis, Freiberuflichkeit, Geburtshaus

B

Biomarker	Objektiv erkenn- und bestimmbares biologisches Merkmal, dessen Vorhandensein oder vermehrtes Vorkommen in Geweben und Körperflüssigkeiten ein unverwechselbares, physiologisches oder auf einen Krankheitszustand hindeutendes Kennzeichen.
Breitspektrum resp. Breitband Antibiotika	Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum gegen die Mehrzahl der grampositiven und gramnegativen Bakterien sowie z.T. Chlamydien und Mykoplasmen.

C

Cytoplasmamembran	Die Zelle umgebende, selektiv permeable Biomembran aus polaren Lipiden in Form einer Doppelschicht. Mit integralen und peripheren Membranproteinen.
-------------------	---

D

Diversität	Vielfalt, Vielfältigkeit
DNS-Polymerase	Enzyme, welche die Synthese von DNS katalysieren und so bei der DNS-Replikation notwendig sind.
Dysbiose	Ungleichgewicht von verschiedenen Bakterien in einem bestimmten Körpermilieu wie in Mund, Haut, Vagina oder Darm.

E

Elektronenakzeptor	Bezeichnung für ein Atom oder Molekül, das als Oxidationsmittel agiert und von einem anderen Atom oder Molekül, dem Elektronendonator, Elektronen aufnehmen kann.
--------------------	---

Enteropathogen Darmerkrankungen auslösend

F

Fermentationsgefäß Ort an dem die enzymatische Umwandlung organischer Stoffe in Säure, Gase oder Alkohole durch Bakterien, Pilze oder Enzyme.

Frühgeborene Neugeborene, die vor der 37 0/7 Schwangerschaftswochen geboren werden.

G

Gastrointestinal Magen und Darm betreffend

Genom Gesamtheit des genetischen Materials einer Zelle oder eines Organismus.

Glykogen Verzweigtes Oligosaccharid dient in den Zellen als gespeichertes Kohlenhydrat. Stellt die kurzfristige und mittelfristige Bereitstellung von Glukose bei Mensch und Tier sicher.

H

Homöostase Aufrechterhalten eines relativ konstanten inneren Milieus oder Gleichgewicht im Organismus.

Horizontaler Genfluss Übertragung von genetischem Material nicht entlang der Abstammungslinie, also nicht von einer Generation zur darauffolgenden, sondern horizontal von einem Organismus in einen bereits existierenden anderen hinein.

Hydrophil Wasserliebend

Hydrostatischer
Druck Der in einer ruhenden Flüssigkeit an einem definierten Punkt herrschenden Druck.

I

IgE Antikörper die in erster Linie Endoparasiten abwehren. Sind auch verantwortlich für Allergien.

Intestinal Zum Darmkanal gehörend

Inzidenz Epidemiologisches Mass zur Charakterisierung des Krankheitsgeschehens in einer bestimmten Population, konkret für das Auftreten einer Erkrankung oder eines Merkmals (z.B. UAW) während eines bestimmten Zeitraums.

K

Katabol Abbau von Stoffwechselprodukten, im engeren Sinn Abbau von Proteinen.

Kausalität Ursache bzw. Ursächlichkeit

Kommensale
Bakterien Bakterien die sich von den Nahrungsrückständen eines Wirtsorganismus ernährt ohne ihn zu schädigen.

L

Lipophil Fettliebend

Lipoproteine Plasmaprotein bestehend aus Lipiden und Proteinen, die Fette transportieren.

Osmose, osmotisch Form der Diffusion, bei der sich das Lösungsmittel durch eine semipermeable Membran zum Ort der höheren Konzentration eines gelösten Stoffs bewegt, der diese Membran nicht passieren kann.

P

Pathogen resp. Pathogene	Krankheitserregend bzw. krankmachend resp. Einflüsse welche eine Krankheit ursächlich bedingen können z.B. Mikroorganismen
Pathogenität	Fähigkeit von Mikroorganismen, chemischen Noxen oder Umwelteinflüssen, pathologische Zustände herbeizuführen.
Peptidoglykan	Auch Murein. Ein aus Zucker und Aminosäuren zusammengesetztes Makromolekül, welches in der Zellwand von Bakterien vorkommt.
Pharmakokinetik	Einfluss des Organismus auf den Arzneistoff
Phospholipiddoppelschicht	Auch Biomembran. Bestehend aus Lipiden und Proteinen in einer Doppelschicht. Wirkt als passive Trennschicht z.B. zwischen Zellen.
Phylum	Stamm
Plasmazellen	Reifstes Differenzierungsstadium der B-Lymphozyten und gehören dementsprechend zu den Leukozyten. Und sind für die Sekretion von Antikörpern zuständig.
Polymerasekettenreaktion	Molekularbiologisches Verfahren, bei dem selektiv DNS-Abschnitte vermehrt werden.

Protozoen Gruppe tierischer Einzeller mit Chromosomenkern.

R

Resilienz Ausmass der Widerstandsfähigkeit. Hohe Resilienz ermöglicht negativen Einflussfaktoren standzuhalten.

S

Salutogenese Modell der Entstehung und Bewahrung der Gesundheit als Gesundheitskonzept. Es beschreibt vielfältige Ressourcen zur Erhaltung der Gesundheit und Gesundheit als Kontinuum.

Semipermeabilität Halbdurchlässigkeit, selektive Durchlässigkeit

Sequenzierung Ermittlung der Primärstruktur von DNS, RNS oder Peptiden und Proteinen. Bestimmung der Abfolge der Nukleinbasen.

Symbiose Zusammenleben artverschiedener Organismen zu gegenseitigem Nutzen.

T

Termingeborene Neugeborene, die zwischen der 37 0/7 und 41 6/7 Schwangerschaftswoche geboren wurden.

Anhang B: Literaturrechercheprotokoll

In der folgenden Tabelle werden jegliche Literaturrecherchen in zeitlicher Reihenfolge aufgeführt. Nicht aufgeführt wurden Verbindungen von Keywords, bei deren Kombination sich entweder keine oder keine neuen Treffer ergaben.

Datenbank	Datum	Suchsyntax	Treffer	Mögliche relevante Treffer
MEDLINE (via Ovid)	01.09.2018	Intrapartum antibiotic prophylaxis AND newborn AND gut	6	<p>Aloisio, I., Mazzola, G., Corvaglia, L. T., Tonti, G., Faldella, G., Biavati, B., & Di Gioia, D. (2014). Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis against group B Streptococcus on the early newborn gut composition and evaluation of the anti-Streptococcus activity of Bifidobacterium strains. <i>Applied Microbiology and Biotechnology</i>. https://doi.org/10.1007/s00253-014-5712-9</p> <p>Aloisio, I., Quagliariello, A., De Fanti, S., Luiselli, D., De Filippo, C., Albanese, D., Corvaglia L., Faldella, G., Di Gioia, D. (2016). Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions. <i>Applied Microbiology and Biotechnology</i>, 100(12), 5537–</p>

				5546. https://doi.org/10.1007/s00253-016-7410-2
CINAHL	21.09.2018	Infant AND microbiota AND impact AND intrapartum antibiotics	3	Azad, M., Konya, T., Persaud, R., Guttman, D., Chari, R., Field, C., Sears, M., Mandhane, P., Turvey, S., Subbarao, P., Becker, A., Scott, J., Kozyrskyi, A., the CHILD Study Investigators. (2016). Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. <i>BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology</i> , 123(6), 983–993. https://doi.org/10.1111/1471-0528.13601
Google Scholar	19.9.2018	microbiome AND antibiotics	1020	Bräuer, M., Hildebrandt, S., Maris, B., Ommert, I., Soldner, G., & Stammer, G. (2018). Schutz des Mikrobioms in Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit. Retrieved September 19, 2019, from https://www.gaed.de/informationen/merkblaetter/schutz-des-mikrobioms-in-schwangerschaft-geburt-und-stillzeit.html

				<p>Kahlert, C., & Müller, P. (2014). Mikrobiom – die Entdeckung eines Organs. <i>Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum</i>, 14(1617). https://doi.org/10.4414/smf.2014.01899</p> <p>Stallmach, A., & Vehreschild, M. (Eds.). (2016). <i>Mikrobiom. Wissensstand und Perspektiven</i>. Berlin ; Boston: Walter de Gruyter, GmbH.</p>
Google Scholar	21.9.2018	Mikrobiom UND Neugeborene	340	<p>Jäger, H. (2018). <i>Das Mikrobiom und die Immunentwicklung der Neugeborenen</i> (p. 8). Heruntergeladen von http://www.medizinisches-coaching.net/wp-content/uploads/2017/06/Mikrobiom_gp_43-1_Jäger.pdf?x47477</p> <p>Werzin, L.-M., & Resch, B. (2015). Das Mikrobiom des Neugeborenen. <i>Springer Link</i>, (50), 160–167.</p> <p>König, B. (2017). Die Bedeutung des Mikrobioms bei Neugeborenen. <i>Neonatalogie Scan</i>, 06(03), 219–229. https://doi.org/10.1055/s-0043-114616</p>

Anhang C: Einschätzung und Beurteilung der Literatur

Der Anhang C beinhaltet die Zusammenfassungen und kritischen Würdigungen der zwei retrospektiven Kohortenstudien nach AICA sowie die Einschätzung des Evidenzlevels nach Bertelsmann et al. (2007). Der Artikel und die Expertenbefragung werden nach Brendel (2015) gewürdigt und deren Evidenzlevel ebenfalls nach Bertelsmann et al. (2007) eingeschätzt.

Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study: Studie von Azad et al. (2016)

Zusammenfassung

Der Fakt, dass Antibiotika in der Geburtshilfe in Nordamerika zur Routine gehören, es weltweit aber grosse Unterschiede gibt, hat die Autoren zu dieser Studie veranlasst. Als Indikationen nennen die Autoren die Prophylaxe einer EONS oder eine Sectio. Das Ziel der Studie ist es, herauszufinden, welchen Einfluss eine IAP auf das kindliche Mikrobiom hat und die Effekte des Stillens auf das Mikrobiom zu definieren.

Für die prospektive Kohortenstudie wurden 198 Kinder, die an der CHLD Langzeitstudie teilnehmen, untersucht. Alle Kinder wurden in Winnipeg rekrutiert. Die Mütter wurden im 2. Trimenon für die Studie angefragt. Ausgewertet wurden die ersten 198 Kinder, die am Termin geboren wurden. Die Mütter haben gemäss den Kanadischen Leitlinien Cefazolin oder Penicillin erhalten. Die Kinder befinden sich in einer von vier Vergleichsgruppen:

1. Spontangeburt ohne Antibiotika
2. Spontangeburt mit Antibiotika
3. Medizinisch indizierte Sectio (vor und nach Wehenbeginn)
4. Elektive Sectio (vor Geburtsbeginn)

Zur Datenerhebung wurden im Alter von 3 und 12 Monaten Stuhlproben der Kinder gesammelt. Die DNS der Bakterien wurde extrahiert und mittels PCR vervielfältigt. Es folgte die Sequenzierung der 16S-rRNS, es wurden OTUs gebildet und die Analyse mit einer Datenbank abgeglichen. Für die Erfassung postpartaler Antibiotikagaben wurden Fragebögen für die Mütter erstellt und zusätzlich in der elektronischen Medikamenten Datenbank in Manitoba nach ausgestellten Rezepten

gesucht. In den ersten 48 Stunden nach der Geburt haben nur Kinder der 3. Gruppe Antibiotika erhalten, bis zum Altern von 12 Monaten hat sich die Zahl innerhalb der vier Gruppen ausgeglichen. Die Daten wurden statistisch mit einem ANOVA Verfahren ausgewertet. Die Informationen über das Stillen wurden mittels standardisiertem Fragebogen 3, 6 und 12 Monate nach der Geburt erhoben. Die Daten wurden mit einem chi-square Test ausgewertet.

Die Resultate zeigen, dass IAP, der Geburtsmodus und das Stillen einen Effekt auf die Zusammensetzung des Mikrobioms des Kindes haben. Eine vaginale Geburt mit IAP zeigte weniger ausgeprägte Effekte auf das Mikrobiom, als eine Sectio. Die Gesamtmenge an Bakterien war bei allen drei IAP-Gruppen signifikant reduziert.

Im Alter von 3 Monaten war das Phylum der Bacteroidetes bei allen drei IAP Gruppen weniger häufig vertreten. Zusätzlich konnte bei den Kindern, welche per Sectio geboren wurden eine grössere Menge an Firmicutes und Proteobacterien nachgewiesen. Diese Effekte blieben auch im Alter von 12 Monate bei den Kindern nach notfallmässiger Sectio bestehen, allerdings nur, wenn sie nicht mindesten 3 Monaten ausschliesslich gestillt wurden. Der Effekt blieb hingegen bestehen, wenn die Kinder welche bis 48 Stunden nach der Geburt Antibiotika erhalten haben, nicht miteingerechnet wurden. Zusätzlich zeigten diese Kinder ein artenreicheres Mikrobiom.

Ausschliessliches Stillen führte im Alter von 3 Monaten zu mengenmässig mehr Bakterien und einer grösseren Diversität. Im Alter von einem Jahr hatte die Dauer der Stillzeit und deren Exklusivität einen positiven Einfluss auf die Diversität, jedoch keinen Einfluss auf die Menge der Bakterien.

Die Autoren empfehlen, die Forschung zu diesem Thema weiterzuführen. Dabei sollen auch die Langzeitauswirkungen berücksichtigt werden.

Systematische Würdigung nach AICA (2015) und Einschätzung des Evidenzlevels Bertelsmann et al. (2007)

In der Einleitung beschreiben die Autoren die weltweiten Unterschiede bei der Durchführung von IAP. Sie erklären die Relevanz dieser Studie ausführlich mit bereits vorhandener Literatur und definieren das Ziel klar. Die Fragestellung wird jedoch nicht erwähnt.

Die prospektive Kohorten Studie wurde im Rahmen der CHILD Studie in Kanada durchgeführt. Weder im vorliegenden Text noch auf der darin angegebenen Internetseite der Langzeitstudie finden sich Informationen zur Rekrutierung der Schwangeren für die Studien. Es ist lediglich bekannt, dass es sich um Frauen handelt, welche alle in Winnipeg leben und dort im 2. Trimester zum Ultraschall kamen.

Die Unterteilung in die vier Studiengruppen ist sinnvoll, da so tatsächlich der Einfluss von Antibiotika während der Geburt erforscht werden kann. Die Einteilung wurde aufgrund der Dokumentation des Spitals gemacht. Die Einteilung in die einzelnen Untersuchungsgruppen ist nachvollziehbar, jedoch wird nicht genauer beschrieben, wie die Antibiotikaphylaxe durchgeführt wurde. Bekannt ist, dass bei einer Sectio caesarea nach den kanadischen Richtlinien vorgegangen wurde. Die Stichprobengrösse ist angemessen, eine Übertragung auf die Population ist jedoch nicht möglich, da diese nicht beschrieben wird. Aufgrund der fehlenden Informationen zur Stichprobenziehung kann ein Selection Bias nicht ausgeschlossen werden. Auch ein Performance Bias ist aufgrund der fehlenden Angaben zur Durchführung der Antibiotikaphylaxe möglich.

Bei der Betrachtung der Daten fällt auf, dass es bei der Stuhlprobenentnahme im Alter von 3 und 12 Monaten zu einem Drop-out gekommen ist. Dies wird von den Autoren nicht erwähnt oder erläutert.

Das Vorgehen beim Sammeln und Auswerten der Stuhlproben ist verständlich und klar beschrieben. Das Material, das für die PCR gebraucht wurde, wird aufgelistet. Die Sequenzierung der 16S-rRNS entspricht dem momentanen Vorgehen in der Forschung. Die Autoren versäumen es jedoch anzugeben, warum sie auf die jeweilige Methode zurückgreifen. Die Auswertung des Datensatzes ist genau

beschrieben. Die verwendeten Testverfahren werden zusammen mit dem Einsatz einer false discovery rate erwähnt. Das Signifikanzniveau wurde vorgängig festgelegt. Das verwendete ANOVA Testverfahren wird von den Autoren beschrieben und entspricht dem Skalenniveau.

Die Ergebnisse werden mit Tabellen und Grafiken gestützt und stimmen überein. Die Resultate werden von den Autoren diskutiert und mit anderen Studienergebnissen verglichen. Die Autoren nennen nur wenige Limitationen. Einerseits wurden durch ein Detection Bias bei der DNS-Extraktion Bakterienfamilien wie die Bifidobakterien nicht beachtet und andererseits wurden keine Mekoniumproben ausgewertet. Ein wichtiger Punkt, der von den Autoren nicht genannt wird, ist folgende Auffälligkeit: Die Kinder, die mit medizinischer Indikation per Sectio entbunden wurden, weisen auch 12 Monate nach der Geburt eine veränderte Darmflora auf. Das sind jedoch auch die Kinder, die am häufigsten Antibiotika in der Neugeborenenperiode erhalten haben. Weiter haben die Autoren eine Analyse ohne diese acht Kinder durchgeführt und kommen auf ähnliche Ergebnisse, diese sind aber in keiner Tabelle oder in Textform festgehalten. In den ersten 12 Lebensmonaten gibt es zwischen den vier Gruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit von Antibiotikaeinnahmen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Manitoba genehmigt. Die Mitwirkenden werden mit Funktion aufgelistet und die Finanzierung offengelegt.

Mit der Beurteilung der Studie anhand der Gütekriterien für quantitative Studien können folgende Schlussfolgerungen gemacht werden: Die Objektivität der Studie ist eingeschränkt, da die Autoren keine Angaben dazu machen anhand welcher Kriterien die Mütter für die Studie ausgewählt wurden. Confounder können daher nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn über die Medikamenteneinnahme der Mutter ein Jahr nach der Geburt Daten bekannt sind. Die Finanzierung der Studie ist offengelegt.

Die Reliabilität der Studie ist gegeben. Das Verfahren bei der Extraktion und Analyse der DNS wird genau beschrieben. Auch die Auswertung der Stilldauer und Ernährung des Kindes ist bekannt. Die Autoren wenden korrekte statistische Auswertungsverfahren an.

Die interne und externe Validität stehen gegensätzlich zueinander. Die externe Validität besteht, da die Indikation für eine IAP beschrieben sind. Das genaue Vorgehen bei der Verabreichung der Antibiotikaprophylaxe wird nicht genauer beschrieben. Die vorhandene Forschungssituation lässt sich somit nur bedingt auf ähnliche Situationen übertragen. Zudem messen die Messinstrumente die für die Fragestellung notwendigen Variablen. Bei der internen Validität lassen sich Performance Bias und Confounder nicht ausschliessen, da wenig über die Mutter bekannt ist und die Intervention nicht genau beschrieben wurde. Dadurch weiss man auch nichts über den Schwangerschaftsverlauf und den Gesundheitszustand der Mutter.

Abschliessend muss als Schwäche der Studie die fehlenden Angaben zur Stichprobenziehung, den Müttern und der Durchführung der Intervention genannt werden. Als Stärken sind aber die genaue Beschreibung der DNS-Extraktion und -Analyse, die Angaben der Autoren, die von den Autoren genannten Limitationen und die Offenlegung der Finanzierung zu nennen. Laut Bertelsmann et al. (2007) wird diese prospektive Kohortenstudie der Evidenzstufe IIb eingeordnet.

AICA Raster: Zusammenfassung der Studie von Azad et al. (2016)

Einleitung
<p>Konzepte / Problem: Nicht klar vorhandene Evidenzen bezüglich Einfluss intrapartaler Antibiotikatherapien auf das Mikrobiom des Kindes</p> <p>Forschungsfrage/Zweck: Inwiefern wirkt sich eine intrapartale Antibiotikatherapie auf das kindliche Mikrobiom aus und: wird dieser Effekt durch Stillen modifiziert/verändert</p> <p>Theoretischer Bezugsrahmen: Bereits vorhandene Studien zeigen auf, dass das kindliche Mikrobiom sich durch eine postnatale Antibiotikatherapie verändert. Es wird erwähnt, dass peripartale Antibiotikatherapien womöglich einen noch grösseren Effekt auf das kindliche Mikrobiom haben.</p> <p>Forschungsbedarf: Bereits vorhandene Studien zeigen eine veränderte Mikrobiota des Kindes direkt nach der Geburt auf. Jedoch gibt es keine Evidenzen über Langzeiteffekte beziehungsweise keine Beschreibung des wohl veränderten kindlichen Mikrobioms über die Neugeborenenperiode hinaus.</p>
Methode
<p>Design: prospektive Kohortenstudie → dies wird nur erwähnt und nicht weiter begründet</p> <p>Stichprobe: Population: 198 Kinder als Teil der grösseren kanadischen CHILd-Studie Schwangere Frauen wurden im 2. Trimester angefragt unter anderem in Vancouver, Edmonton, Winnipeg und Toronto (Kanada) Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien keine Ein- oder Ausschlusskriterien beschrieben in dieser Kohortenstudie</p> <p>Datenerhebung: Einerseits wurden Stuhlproben der Kinder im Alter von drei und zwölf Monaten gesammelt und andererseits dienten Fragebögen dazu, postpartale Antibiotikaeinnahmen zu erfassen und mittels einer elektronischen Datenbank „Manitoba“, die entsprechend ausgestellten Rezepte zu finden. Messverfahren/Intervention: <ul style="list-style-type: none">- QIAmp DANN Stool Mini-Kit-Set- Illumina MiSeq- QIIME- RDP-KlassifiziererDiese Messverfahren wurden gebraucht, um die DNS aus Stuhlproben zu extrahieren und danach zu analysieren.</p> <p>Datenanalyse: Statistische Verfahren: Chi-Quadratstest Lineare Regression Kruskal Wallis Test (nicht parametrisches ANOVA-Verfahren) Spearman-Rank-Korrelation Dunn's post-Test</p> <p>Datenniveau: Stuhlproben: proportional Postnatale Antibiotika Einnahmen: nominal</p> <p>Signifikanz: Das Signifikanzniveau wurde als $p < 0.05$ definiert.</p> <p>Ethik: Bei der grösseren CHILd Studie wurde die Erlaubnis wurde beim regionalen Ethik-Komitee und Gesundheitskomitee in Manitoba eingeholt.</p>

Ergebnisse
<ul style="list-style-type: none"> - Signifikant beschrieben werden bis zu einem Jahr bleibende veränderte Mikrobiota von Kindern, die per Notfallkaiserschnitt inklusiv Antibiotika zur Welt kamen. Kinder die per vaginaler Geburt mit Antibiotika zur Welt kamen zeigten eine erniedrigte Vielfaltigkeit des Mikrobioms nach drei Monaten auf während bei Kindern mit notfallmässigen Kaiserschnitten eine erhöhte Vielfaltigkeit im Alter von einem Jahr ersichtlich war. Die Gattungsebene - Bacteroidetes und Bifidobakterien deutlich niedriger bei nicht gestillten Kindern. - Bacteroidetes waren bei Kindern nach IAP nach einem Jahr noch deutlich niedriger, wenn diese nicht gestillt wurden. - Firmicutes waren erhöht bei Kindern nach IAP, dies persistierte bis zu einem Jahr, wenn diese nicht voll gestillt wurden. - Höhere Diversitäten vollgestillter Kinder im Alter von einem Jahr - Im Alter von drei Monaten wiesen alle Kinder mit intrapartaler Antibiotika eine erniedrigte Anzahl der Bakterien der Familie Bacteroides auf und eine erhöhte Anzahl Firmicutes/Proteobakterien. Dieser Effekt am grössten bei Kindern die per Sectio caesarea zur Welt kamen. - Intrapartale Antibiotika beeinflussten vor allem die Zusammensetzung des kindlichen Mikrobioms waren vor allem im Alter von 3 Monaten.
Diskussion
<p>Diskussion/Interpretation Ergebnisse: Erklärung signifikanter/nicht signifikanter Ergebnisse: Die signifikanten Ergebnisse werden in der Studie aufgezeigt.</p> <p>Forschungsfrage beantwortet: Die Forschungsfrage konnte beantwortet werden, jedoch wird auch weiterer Forschungsbedarf beschrieben. Es wurde ersichtlich dargestellt, dass das kindliche Mikrobiom vor allem drei Monate nach der Geburt mit Antibiotika Unterschiede/Veränderungen aufzeigt.</p> <p>Diskutierte Limitationen: Die Methode, mit der die DNS extrahiert und sequenziert wurde, könnte gewisse Organismen wie beispielsweise Bifidobakterien unzureichend nachgewiesen haben. (Bias) Nachdem gewisse Kinder abgestillt wurden, wurden die Ergebnisse der Mikrobiomzusammensetzung nicht der entsprechenden Säuglingsnahrung angepasst. Eine grössere Stichprobe verlangt eine genaue Erfassung von Einflussfaktoren, wie z.B. Alter, Gewicht, etc. Wenn Zugang zu Mekoniumproben da wären, könnte man besser bzw. zeitnaher untersuchen, welche Auswirkungen die Antibiotika-Gabe auf das Mikrobiom hat. Dann könnten Mekoniumproben mit späteren Stuhlproben verglichen werden und eine genauere Aussage gemacht werden.</p> <p>Vergleich Ergebnisse mit ähnlichen Studien: Ergebnisse anderer Studien werden beschrieben und mit den Resultaten der aktuellen Studie verglichen. In der Diskussion wird ausführlich auf andere Studien eingegangen.</p> <p>Implikationen für Praxis/Theorien und zukünftige Forschung: Für die zukünftige Forschung wäre es relevant diese Untersuchungen auch in anderen Populationen durchzuführen, um sie schlussendlich mit den aktuellen Ergebnissen dieser Studie vergleichen zu können. Weiter soll untersucht werden, wie das Stillen den Effekt einer intrapartalen Antibiotikagabe dämpfen kann. In zukünftiger Forschung soll auch an verbesserten Methoden geforscht werden das Mikrobiom zu beurteilen, um die intrapartale Antibiotikaprophylaxe zu optimieren bzw. anzupassen.</p>

AICA Raster: Würdigung der Studie von Azad et al. (2016)

Einleitung
<ul style="list-style-type: none"> - Kein einheitliches Vorgehen beim Umgang mit AB als Prophylaxe bei GBS (culture-based vs. risk-based) - Die Forschungsfragen werden nicht durch Hypothesen gestützt + Autoren beziehen sich auf Studien, welche postnatale AB-Therapie Auswirkungen untersuchten und Veränderungen feststellten (Infektionen, Asthma, Allergien, Übergewicht) + Die Autoren geben Studien an, welche die eher kurzfristigen Auswirkungen von IAP untersuchten an und begründen damit ihre Studie als eine der ersten, welche über die ersten Lebensmonate hinaus Daten sammelt.

Methode
<ul style="list-style-type: none"> - Die verwendete Stichprobe setzt sich aus einer Untergruppe der für die CHILD Studie rekrutierten Kindern zusammen. Wie die Selektion für diese Prospektive Langzeitstudie aussieht, ist weder in der vorliegenden Studie noch auf dem darin vorhandenen Link zur Website der CHILD Studie zu finden. - Die Mütter wurden 3x (3M, 6M & 12M) standardisierte Fragen zur Dauer und Exklusivität des Stillens gestellt. (Keine weiteren Angaben zu diesem Fragebogen enthalten.) + Ausgewertet wurden die ersten 198 termingeborenen Kinder, von welchen eine Stuhlprobe genommen werden konnte und vollständige Daten zur perinatalen AB-Exposition vorhanden waren. + Die Daten zum Geburtsmodus und IAP wurden durch das Krankenhaus ausgefüllt. + Orale AB-Therapie des Kindes wurde über die Aussagen der Eltern, sowie der elektronischen Datenbank in Manitoba ermittelt. Die gleiche Datenbank wurde zur Auswertung p.p. mütterlichen AB-Therapie eingesetzt. + die Stuhlproben wurden zuhause oder in der Klinik gesammelt und bis zur Analyse bei -80°C gelagert + Das Verfahren zur Sequenzierung erscheint logisch und ist nachvollziehbar. + Die Testverfahren: Chi-Square, linear Regression, ANOVA + Das eine FDR eingesetzt wurde ist positiv zu werten + Alle Co-Autoren gaben Feedback und genehmigten die Endversion.
Ergebnisse
<ul style="list-style-type: none"> - unerklärtes Drop-out von 22 (3M) bzw. 9 (12M) + 8 Kinder haben innert den ersten 48h AB erhalten, 69 Kinder im ersten Lebensjahr. In der Neugeborenenperiode v.a. nach Notfallsectio, im ersten Lebensjahr gleich verteilt. Bei der Auswertung der Daten wurden diese 8 Kinder einmal auch nicht miteingerechnet und es wurden die gleichen Resultate festgestellt. <p>Die Zusammensetzung des Mikrobioms zeigte deutliche Unterschiede zwischen IAP und keinem IAP. nach 12M war jedoch nur noch ein Effekt beim Notfallsectio zu sehen. Zudem gab es auch einen grösseren Effekt zwischen CS und keinem IAP, als SG mit und ohne IAP. Bei SG mit IAP war das Mikrobiom weniger Reichhaltig mit 3M, bei Notfallsectio zeigte sich mit 12M eine erhöhte Diversität v.a. 3M p.p. konnte ein vermindertes Vorkommen von Bacteroides (bis 12M bei Notfall CS) und ein erhöhtes Vorkommen von Enterococcus und Clostridium (SG mit IAP) festgestellt werden.</p>
Diskussion
<ul style="list-style-type: none"> - die Resultate nach dem Abstillen wurden nicht angeschaut - kein Mekonium untersucht + Die Resultate denken sich mit anderen Studien + zum ersten Mal AB-Therapie p,p der Mutter einbezogen, allerdings wurden in der Studie keine Angaben zu deren Verwendung gemacht + Trennung zwischen Wunschkaiserschnitt und med. notwendigem CS + Ein BIAS bei der Sequenzierung könnte dazu geführt haben, weniger stark vertretene Gattungen nicht beachtet zu haben, wie Bifidobakterien. Dieser Umstand wurde von den Autoren erwähnt. + Einen Sectio-Effekt schliessen die Autoren aus, da auch nach SG mit IAP eine Veränderung feststellbar war + med. notwendige CS führten auch häufiger zu AB bei den Kindern und sie haben auch noch nach einem Jahr eine andere Darmflora, dieser Effekt könnte auch damit zu tun haben. Die Autoren sprechen das Thema an, geben aber keinen weiteren Kommentar dazu ab. sie sehen eher die verlängerte Hospitalisation der Kinder als Problem

Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis against group B Streptococcus on the early newborn gut composition and evaluation of the anti-Streptococcus activity of Bifidobacterium strains: Eine Studie von Aloisio et al. (2014)

Zusammenfassung

Neugeborene erfahren ihren ersten Kontakt mit Bakterien während der Geburt, wodurch deren Darm besiedelt wird. Die frühe Kolonisation des Darmes kann durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden wie beispielsweise mütterliche intrapartale Antibiotikagaben. Schwangere Frauen mit einem positiven GBS-Abstrich der Vagina, bekommen routinemässig eine Antibiotikaprophylaxe unter der Geburt, als Schutz des Neugeborenen vor einer sogenannten neonatalen early-onset Sepsis.

Der Einfluss der intrapartalen Antibiotikaprophylaxe (IAP) auf die intestinale Mikrobiota des Neugeborenen, wurde bisher kaum erforscht. Die Studie untersucht deshalb den Einfluss von IAP auf folgende von den Autoren festgelegten Darmbakterien: *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* und *E. coli*. Ein weiteres Ziel dieser Studie ist es, herauszufinden, ob Bifidobakterien in der Lage sind das Wachstum von GBS zu hemmen.

Für die Studie wurden bei 52 termingeborenen Kindern, die im S. Orsola-Malpighi Hospital in Bologna zur Welt kamen, am 6. oder 7. Lebenstag Stuhlproben gesammelt. Die Kinder teilen sich in eine Gruppe mit vaginaler Geburt ohne IAP (=Kontrollgruppe) und in eine mit vaginaler Geburt mit IAP auf. Beim verwendeten Antibiotikum handelt es sich ausschliesslich um Ampicilin, welches mindestens 4 Stunden vor der Geburt und von da an alle 4 Stunden bis zur Geburt appliziert wurde. Die Kinder wurden alle bis zu diesem Zeitpunkt ausschliesslich gestillt und erhielten nach der Geburt weder Antibiotika noch Probiotika.

Für die Auswertung wurde die DNS der Bakterien extrahiert, durch PCR vervielfältigt, sequenziert und anschliessend mit einer Datenbank abgeglichen. Die Bifidobakterien werden weiter mit einem genetischen Analyseverfahren untersucht, um das Vorhandensein einzelner Arten dieser Bakterien zu bestimmen. Die Daten werden letztendlich mittels einfacher Varianzanalyse (ANOVA) und die Verteilung der Bifidobakterien zusätzlich auch mit einer Korrespondenzanalyse ausgewertet. Die

Forscher welche die DNS extrahierten und analysierten wurden für die Studie verblindet.

Als signifikant beschrieben wird eine Reduktion der Bifidobakterien bei der IAP Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei der genaueren Untersuchung konnte festgestellt werden, dass sich die Diversität bei dieser Gattung ebenfalls unterscheidet und in der Gruppe mit IAP wesentlich geringer ist. Bei den anderen untersuchten Bakterien Familien konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Autoren merken jedoch an, dass die Unterschiede innerhalb einer Gruppe teilweise sehr gross waren.

Diese Studie zeigte das erste Mal durch IAP verursachte quantitative sowie qualitative Veränderungen der Bifidobakterien im Darm des Neugeborenen auf. Die Autoren vergleichen ihre Resultate mit bereits vorhandenen Studien und hinterfragen ihre Ergebnisse. Die Autoren beschreiben, dass ein vollständiges Verständnis der Auswirkungen von IAP auf das neonatale Mikrobiom erst dann zustande kommt, wenn die gesamte Mikrobiom untersucht wird. Es wird dazu angeregt, weitere Forschung auf diesem Gebiet zu betreiben, um auch Langzeiteffekte der IAP auf das kindliche Mikrobiom zu erforschen. Auch wird darauf hingewiesen, dass es schwierig sei ein Antibiotikum zu finden, dass GBS abtötet ohne gleichzeitig die darauf sensiblen Bifidobakterien zu verändern beziehungsweise zu befallen. Demnach sollte nach Alternativen der traditionellen Antibiotikaphylaxe, wie beispielsweise probiotischen Arzneimittel geforscht werden, um Neugeborene möglicherweise gleichermassen vor GBS-Infektionen zu schützen.

Systematische Würdigung nach AICA (2015) und Einschätzung des Evidenzlevels Bertelsmann et al. (2007):

Die Einleitung wird von den Autoren dazu genutzt die aktuelle Situation in Europa und den USA aufzuzeigen und damit die Relevanz der durchgeführten Studie für die Praxis zu begründen. Die Ergebnisse von bisher in diesem Forschungsfeld durchgeführten Studien werden zitiert und das Ziel der Studie definiert. Dieses wird nicht von der eigentlichen Forschungsfrage getrennt.

Das Studiendesign und der Zeitpunkt der Stichprobenziehung werden von den Autoren nicht erwähnt. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Kinder werden ausführlich beschrieben und erscheinen für die vorliegende Studie sinnvoll. Angaben über die Mütter fehlen gänzlich.

Die 52 Studienteilnehmer (Mutter-Kind-Paare) werden entsprechend des Resultates des GBS-Abstriches in zwei gleich grosse Gruppen eingeteilt. Wie diese Gruppen zustande kommen, ist nicht beschrieben. Das Vorgehen während der Geburt mit IAP ist genau beschrieben. Die zwei Frauen, welche eine Allergie auf Amicillin aufwiesen, wurden ausgeschlossen, wodurch ein Performance Bias ausgeschlossen werden kann.

Die Bakteriengattungen und -arten, welche untersucht werden sollen wurden vorgängig durch die Autoren festgelegt. Vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes zur menschlichen Mikrobiota erscheint die Auswahl sinnvoll. Das Vorgehen der Forscher beim Sammeln der Stuhlproben wird von den Autoren genau beschrieben. Dass das Team welches die DNS aus den Stuhlproben extrahiert und analysiert bezüglich der Gruppenzugehörigkeit blind ist, ist als Stärke dieser Studie zu werten.

Das Vorgehen der Extraktion der DNS aus den 200mg Stuhlproben pro Neugeborenes ist nachvollziehbar beschrieben. Das real-time PCR ist genau erklärt worden und die verwendeten Materialien wurden, sowie das genaue Vorgehen beschrieben. Dieses wird von den Autoren auch begründet. Die Sequenzierung der 16S rRNS entspricht dem aktuellsten Stand der Forschung und dem gängigen Vorgehen. Die Auswertung der DNS-Analyse mittels ANOVA entspricht dem Skalenniveau, auch wenn die Autoren wegen der geringen Datenmenge eine Transformation der Daten vornehmen mussten um sie parametrisch analysieren zu können. Die Bestimmung der Bifidobakterienarten ist ebenfalls nachvollziehbar und verständlich verfasst worden. Die verwendeten Testverfahren werden genau beschrieben. Die Auswertung der Analyse mittels Korrespondenzanalyse ist nachvollziehbar.

Die Ergebnisse der Studie werden von den Autoren ausführlich und übersichtlich dargestellt. Wo sinnvoll wird der Text mit Tabellen und Diagrammen ergänzt, wobei sich bei der Beschriftung des Diagrammes 2 ein Beschriftungsfehler befindet. Die

Interpretation der Befunde ist erschwert, da die Mengen an bestimmten Bakteriengattungen und -arten wie beispielsweise E. coli auch innerhalb einer Untersuchungsgruppe grosse Unterschiede aufweisen. Die Autoren vermuten, dass wegen dieser grossen Variabilität innerhalb der Gruppe kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Untersuchungsgruppen bei E. coli zu messen ist. In wie weit das ein Problem der doch eher kleinen Stichprobe ist, wird von den Autoren nicht angesprochen. Ein möglicher aus früheren Studien bekannter Messfehler bezüglich der Analyse der einzelnen Bifidiobakterienarten wird von den Autoren erkannt, beschrieben und richtiggestellt. Wie sie dabei vorgegangen sind, wird von ihnen beschrieben.

Bis auf diesen möglichen Messfehler geben die Autoren keine Limitierungen ihrer Studie an. Auch werden die einzelnen Autoren nicht vorgestellt. Im Diskussionsteil gehen sie aber noch einmal auf die Relevanz des Forschungsthemas für die Praxis ein. Sie verknüpfen ihre Ergebnisse mit denen von bereits vorhandener Literatur und stellen auch neue Hypothesen auf. Zum Schluss betonen die Autoren wie wenig noch über das Themengebiet bekannt ist und wie wichtig weitere Forschung diesbezüglich ist.

Mit der Beurteilung der Studie anhand der Gütekriterien für quantitative Studien können folgende Schlussfolgerungen gemacht werden: Die Objektivität der Studie ist ein leicht eingeschränkt, da die Autoren nicht beschreiben wie die Stichprobenziehung stattgefunden hat. Auch wird nicht offengelegt wie die Studie finanziert wurde. Im Gegenzug dazu ist die Intervention klar definiert. Das gleiche gilt für das Sammeln der Stuhlproben. Die Objektivität wird ausserdem massiv erhöht durch den Umstand, dass die auswertenden Forscher der Stuhlproben verblindet sind bezüglich der Zugehörigkeit zur Studien- resp. Kontrollgruppe.

Die Reliabilität ist gegeben. Die für die Verfahren zur Extraktion und Analyse der DNS der Bakterien sind genau beschrieben. Genauso geben die Autoren die verwendeten zwei statistischen Auswertungsverfahren ANOVA und Korrespondenzanalyse an.

Die interne und externe Validität stehen gegensätzlich zueinander. Die externe Validität ist hoch, da die Intervention, sprich die Antibiotikatherapie, gemäss internationalen Standards durchgeführt und auch genau beschrieben wurde. Dadurch lässt sich die vorhandene Forschungssituation auf ähnliche Situationen übertragen. Zudem messen die Messinstrumente die für die Fragestellung notwendigen Variablen.

Die interne Validität wird dadurch erhöht, dass die Intervention am gleichen Klinikum unter gut beschriebenen Voraussetzungen durchgeführt wurde. Studiendesign und Stichprobenziehung wird von den Autoren nicht genannt. Da die Intervention aber sehr gut beschrieben ist, entsteht dadurch aber kein Confounder. Dieser entsteht viel mehr dadurch, dass nichts über die Mütter bekannt ist. Dadurch weiss man auch nichts über den Schwangerschaftsverlauf, den Gesundheitszustand der Mutter, allfällige Antibiotikaeinnahmen nach der Geburt etc. Ein Selection Bias kann nicht ausgeschlossen werden, da die Teilnehmer anhand der Diagnose zu GBS in die Studiengruppe oder Kontrollgruppe eingeteilt werden mussten.

Abschliessend muss als Schwäche der Studie die fehlenden Angaben zu den Autoren und vor allem auch zu der Stichprobenziehung und den Müttern genannt werden. Als Stärken sind aber die genaue, nach internationalen Standards beschriebene Therapie mit Antibiotika bei positiven vag. Abstrich auf GBS, die äusserst genaue Beschreibung der DNS-Extraktion und -Analyse und die Verblindung der Forscher zu nennen. Laut Bertelsmann et al. (2007) wird diese prospektive Kohortenstudie der Evidenzstufe IIb eingeordnet.

AICA Raster: Zusammenfassung der Studie von Aloisio et al. (2014)

Einleitung
<p>Konzepte / Problem: Kaum vorhandene Forschung über Auswirkungen intrapartaler Antibiotikatherapien auf die Darmflora Neugeborener.</p> <p>Forschungsfrage/Zweck: Beeinflusst eine intrapartale Antibiotikaphylaxe gegen B-Streptokokken die von den Autoren definierten Bakterien der Darmflora eines Neugeborenen? Und wie unterscheidet sich die antimikrobiellen Aktivität der Bifidobakterien in den beiden Studiengruppen?</p> <p>Theoretischer Bezugsrahmen: Bereits vorhandene Studien zeigen auf, dass das kindliche Mikrobiom sich durch eine postnatale Antibiotikatherapie verändert. Es wird erwähnt, dass peripartale Antibiotikatherapien womöglich einen noch grösseren Effekt auf das kindliche Mikrobiom haben.</p> <p>Forschungsbedarf: Die Kolonisation der Mikrobioms eines Neugeborenen wird bekanntlich durch viele Faktoren beeinflusst. Jedoch gibt es kaum Evidenzen bezüglich dem Einfluss von intrapartaler Antibiotikaphylaxe auf das kindliche Mikrobiom.</p>
Methode
<p>Design: Steht nicht beschrieben</p> <p>Stichprobe: <i>Population:</i> 52 Neugeborene des s.Orsola-Malpighi Hospitals in Bologna</p> <p><i>Einschlusskriterien</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Termingeburt- vaginale Geburt- Normalgewicht (2.5-4kg)- Gestillte Neugeborene <p><i>Ausschlusskriterien</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Zwei Mütter die nicht mit Ampicillin behandelt wurden unter der Geburt aufgrund einer Allergie- Neugeborene, die perinatalen Probiotika oder Antibiotika bekamen <p>Datenerhebung: Stuhlproben der Neugeborenen wurden sowohl am sechsten als auch am siebten Tag nach der Geburt gesammelt. 26 Mütter waren B-Streptokokken negativ und bekamen keine intrapartale Antibiotikaphylaxe während 26Mütter positiv waren und eine Prophylaxe unter der Geburt mit Antibiotika bekamen</p> <p>Messverfahren/Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none">- QIAmp DANN Stool Mini-Kit-Set- quantitative real-time PCR- 16S rRNA <p>Diese Messverfahren wurden gebraucht, um die DNS aus Stuhlproben zu extrahieren und danach zu analysieren.</p> <p>Datenanalyse: <i>Statistische Verfahren:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- ANOVA Verfahren (univariate Varianzanalyse)- Correspondence Analysis (CA)- PCR DGGE- Gel Doc XP Gerät <p>Datenniveau: Stuhlproben: proportional Einzelne Bakterien: proportional</p> <p>Signifikanz: Das Signifikanzniveau wurde nicht definiert.</p> <p>Ethik: Die Erlaubnis für die Studie wurde beim lokalen Ethik-Komitee in Bologna eingeholt.</p>

Ergebnisse

- Signifikant beschrieben wird das unterschiedliche Vorhandensein der Bifidobakterien in den beiden Studiengruppen. Die Interventionsgruppe, also die Neugeborenen, deren Mütter eine intrapartale Antibiotikaphylaxe erhalten haben zeigen eine signifikante Reduktion der Bifidobakterien auf. Bezüglich den anderen untersuchten Bakterien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.
- Auch wurden vorhandene Bifidobakterien genauer untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass durch eine intrapartale Antibiotikaphylaxe nicht nur eine quantitative, sondern auch eine qualitative Veränderung der Bifidobakterien hervorrufen kann. Unter anderem wurde bei der Interventionsgruppe eine weniger grosse Diversität dieser Bakterien aufgewiesen konnte als die Kontrollgruppe. Gewisse Arten der Familie der Bifidobacteriaceae waren in der Interventionsgruppe nur reduziert vorhanden. Somit wird laut Autoren bestätigt, dass eine intrapartale Antibiotikaphylaxe sich auf die frühe Kolonisierung des Mikrobioms mit Bifidobakterien eher reduzierend auswirkt.

Diskussion

Diskussion/Interpretation Ergebnisse:

Erklärung signifikanter/nicht signifikanter Ergebnisse:

Die signifikanten Ergebnisse werden in der Studie aufgezeigt.

Forschungsfrage beantwortet:

Die Forschungsfrage konnte soweit beantwortet werden. Es wird jedoch auch weiterer Forschungsbedarf beschrieben.

Diskutierte Limitationen:

Werden keine genannt, es wird nur kurz auf ein mögliches Problem im Ergebnisteil eingegangen

Vergleich Ergebnisse mit ähnlichen Studien:

Die Ergebnisse dieser Studie werden mit den Resultaten vorherigen Arbeiten und Studien verglichen. In der Diskussion wird teilweise auch genauer auf einzelne andere Studien eingegangen.

Implikationen für Praxis/Theorien und zukünftige Forschung

- Es wird erklärt, dass nur eine komplette Analyse der Mikrobiota mittels Highthroughput Sequenzierung ein ganzheitliches Verständnis über den Effekt von intrapartaler Antibiotika gegeben werden kann.
- Weitere Forschung ist benötigt, um auch die Langzeiteffekte einer intrapartalen Antibiotikaphylaxe auf das kindliche Mikrobiom zu erforschen.

AICA Raster: Würdigung der Studie von Aloisio et al. (2014)

Einleitung
<ul style="list-style-type: none"> + Problemstellung und Relevanz für die Praxis werden gut dargestellt + Resultate bisheriger Studien werden eingebaut + Ziel & Fragestellung werden definiert, aber nicht voneinander getrennt <p>Hypothesen werden, wenn auch nur implizit aufgestellt</p>
Methode
<ul style="list-style-type: none"> - Das Studiendesign wird von den Autoren nirgends explizit erwähnt - Die Ziehung der Stichprobe wird nicht näher beschrieben. So weiss man z.B. nicht wo die Mütter für die Studien angefragt wurden, wann das geschehen ist und von wem. Über die Mütter ist zudem gar nichts bekannt, weder Alter, Parität, Ethnie oder sonst etwas. Einzig bekannt ist, dass während dem Zeitraum der Studiendurchführung 2 Frauen nicht in die Studie eingeschlossen wurden, da sie eine Allergie auf das verwendete Antibiotika aufwiesen und deshalb ein anderes erhielten. - p wird von den Autoren nicht festgelegt. + Die Autoren haben die Zustimmung der Ethikkommission + Die Einschlusskriterien für die Kinder sind klar formuliert <ul style="list-style-type: none"> → Termingeburt → Gewicht zwischen 2,5-4kg → Ausschliesslich gestillt → Keine perinatale Antibiotika oder Probiotikagabe + Das Antibiotikum (Amplital = Ampicillin) ist bekannt und das Vorgehen bei der Therapie ebenfalls (min 4h vor Geburt, Wiederholung alle 4h bis zur Geburt falls notwendig) + Die Bakterienstämme welche untersucht werden sollen, wurden vorgängig durch die Autoren definiert. Die Auswahl erscheint sinnvoll. + Das Vorgehen beim Sammeln der Stuhlproben wird von den Autoren nachvollziehbar beschrieben (am 7. Tag beim Untersuch, 200mg Stuhl, Einfrieren bis zur Analyse bei -80°C) + Das Vorgehen bei der DNS-Extraktion wird genau beschrieben (QIAmp DNA Stool Mini Kit). Die Abweichung von diesem Verfahren wird angegeben und begründet. + Die Forscher, welche die DNS-Extraktion/-Analyse vorgenommen haben, waren bezüglich der Zugehörigkeit zu den beiden Gruppen blind + Die DNS-Analyse ist von den Autoren genau beschrieben, die verwendete Methode (real-time PCR) sowie die verwendeten Materialien werden aufgelistet und die Menge benannt. Die für die Analyse beachtete 16Sr RNS ist sinnvoll und entspricht dem gängigen Vorgehen. + Die Auswertung der Analyse mittels ANOVA entspricht dem Skalenniveau. Aufgrund der geringen Datenmenge wurden die Daten transformiert um sie parametrisch auswerten zu können. + Die Analyse der einzelnen Bifidobakterienarten ist nachvollziehbar beschrieben. Die verwendeten Tests werden angegeben. + Die Auswertung dieser Analyse mittels Korrespondenzanalyse ist nachvollziehbar
Ergebnisse
<ul style="list-style-type: none"> - Auch innerhalb der beiden Gruppen weisen die Mengenbestimmungen der Bakteriengattungen eine grosse Variabilität auf. Das erschwert die Interpretation der Resultate, v.a. bei dieser kleinen Stichprobengrösse. - Diagramm 2 ist falsch beschriftet + Resultate werden vollständig und ausführlich beschrieben. + Die Resultate werden durch Tabellen und Diagramme gestützt + Wo nötig wird für die Interpretation der Ergebnisse auf bisherige Studien eingegangen. Die Autoren erklären so ein aufgetretenes Phänomen, welches die Resultate verfälschen könnte und geben gleichzeitig an, wie sie damit umgegangen sind, damit die Daten eben nicht verfälscht werden.

Diskussion

- Es gibt keine Unabhängigkeitserklärung oder Vorstellung der Autoren
- Die Autoren nennen selbst keine Limitierungen für die Studie. Einzig im Ergebnisteil gehen sie kurz auf ein mögliches Problem ein.
- + Die Autoren Beziehen ihre Ergebnisse auf die bisher vorhandene Literatur und stellen neue Hypothesen auf.
- + Sie zeigen noch einmal die Relevanz für die Praxis auf, auch die Relevanz ihrer Daten für die Praxis.

Die Autoren befürworten weitere Forschung auf diesem Gebiet und geben auch zu bedenken, dass man noch sehr wenig über dieses Forschungsgebiet weiss.

Expertengespräch mit Dr. med. Christian Kahlert (2019)

Kritische Evaluation nach Brendel (2015)

Aufgrund der dünnen Studienlage wurde eine Expertenbefragung durchgeführt. Wegen seiner Tätigkeit im Ostschweizer Kinderspital und wegen seiner Publikationen zu diesem Thema wurde Dr. med. Christian Kahlert angefragt. Er wurde am 24. Juli 1972 in der Schweiz geboren. Nach seinem Medizinstudium an der Universität Basel und Lausanne arbeitete Dr. med. Kahlert ab dem Jahr 2000 am Kantonsspital St. Gallen im Zentrum für Laboratoriumsmedizin und an der Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, sowie am Ostschweizer und Zürcher Kinderspital. 2008 erhielt er den FMH-Titel in Kinder- und Jugendmedizin, 2009 denjenigen in Infektiologie. Seither ist er klinisch und wissenschaftlich tätig am Ostschweizer Kinderspital sowie am Kantonsspital St. Gallen. Seit einigen Jahren gilt sein spezielles Interesse dem menschlichen Mikrobiom. Im Jahr 2014 verfasste Dr. Kahlert mit einem Gastroenterologen des Kinderspitals St. Gallen einen ausführlichen Fachartikel zum Thema Mikrobiom. Der Artikel wurde in der meistgelesenen medizinischen Fortbildungszeitschrift der Schweiz „Swiss Medical Forum“ publiziert. Thematiken wie Hepatitis B- und HIV-Infektionen sowie die Krankheit Zystische Fibrose, sind weitere Interessen von Dr. med. Kahlert, an denen er sich mit unterschiedlichen Forschungsprojekten wie beispielsweise Studien, beteiligt. Zusätzlich unterrichtet er auch Studenten des humanmedizinischen Studiums in St. Gallen und Zürich. Aufgrund seiner Erfahrungen mit diesem Thema erschien Dr. med. Kahlert den Verfasserinnen sehr geeignet für eine Expertenbefragung, die am 8. Februar 2019 im Kinderspital St. Gallen stattgefunden hat.

Nach Bertelsmann, Lerzynski und Kunz (2007) wird das Expertengespräch als klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten, auf der untersten Evidenzstufe V eingeordnet.

Das Mikrobiom und die Immunentwicklung der Neugeborenen: Artikel von Jäger (2018)

Kritische Evaluation nach Brendel (2015)

In seinem Artikel beschäftigt sich Dr. Helmut Jäger mit dem Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom des Neugeborenen und der Entwicklung des Immunsystems. Der Fokus liegt auf den Einflüssen der Schwangerschaft, Geburt und der Stillzeit. Er weist darauf hin, dass intrapartale Antibiotikagaben nicht nur die Wahrscheinlichkeit der Übertragung für das Kind notwendiger Bakterien mindern, sondern das Risiko einer Infektion mit pathologischen Keimen durch die Antibiotika induzierte Bakterienselektion gleichzeitig erhöhen. Am Ende seines Artikels betont er die Wichtigkeit eines umfänglichen Aufklärungsgesprächs mit der Frau. Dabei sollen das Vorgehen gemäss der Leitlinie in Deutschland, das Risiko einer Early onset Sepsis, sowie der Nutzen der Antibiotikaprophylaxe erläutert werden. Zusätzlich fordert Dr. Jäger, dass die Frauen auch über die möglichen kurzfristigen und langfristigen Auswirkungen einer Antibiotikaprophylaxe aufgeklärt werden.

Dr. Helmut Jäger ist seit über 30 Jahren Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Er hat eine zusätzliche Managementausbildung und führt seit 2009 nebenbei medizinisches Coaching durch. Aktuell arbeitet er in der deutschen Heidekreis-Klinik in Rotenburg. Helmut Jäger verfasste bereits Artikel, die meistens in deutscher oder englischer Sprache publiziert wurden. Er hat schon viele Artikel verfasst, zu den Themen Geburtshilfe, Frauenheilkunde anderer Kulturen und dem menschlichen Mikrobiom. Der ausgewählte Artikel wurde in der Fachzeitschrift „Gynäkologische Praxis“ im Jahre 2018 publiziert. Die Fachzeitschrift richtet sich an klinisch tätigen Personen der Gynäkologie und Geburtshilfe und informiert diese laufend über abgesicherte und aktuelle Themen verschiedener Teilgebiete der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Der Artikel ist angemessen und verständlich geschrieben. Alle Artikel dieser Fachzeitschrift, werden vor der Veröffentlichung von internen Fachpersonen peer-reviewed, was die Qualität dieser Fachzeitschrift erhöht. Veröffentlicht wird die Zeitschrift vom Fachverlag Mediengruppe Oberfranken.

Er erwähnt auch, dass kein Interessenskonflikt beim Erstellen dieses Artikels vorhanden war. Referenzierte Leitlinien, Reviews oder Studien dieses Artikels, sind nicht älter als dreizehn Jahre mit einer Ausnahme eines Case Reports von 1999 und befassen sich mehrheitlich mit Einflüssen auf das Mikrobiom des Neugeborenen und dessen Auswirkungen auf die Gesundheit. Die verwendeten Quellen sind korrekt zitiert, referenziert und abrufbar.

Entsprechend der beschriebenen Aspekte, wird die Güte des Artikels als hoch eingeschätzt. Der Expertenartikel einer anerkannten Autorität, kann gemäss Bertelsmann et al. (2007) auf der untersten Evidenzstufe V eingeordnet werden.