

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

Risikofaktoren der Late-Onset Sepsis bei Frühgeborenen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Mira Theresa Knörzer
aus Heidelberg
Jahr 2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Holzinger
Prof. Dr. med. Roland G. Schmid
Prof. Dr. med. Uwe Wintergerst

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 11.03.2021

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Sepsis	1
1.2	Neugeborenenensepsis	1
1.3	Ätiologie und Pathogenese der Late-Onset Sepsis.....	2
1.4	Risikofaktoren der Late-Onset Sepsis.....	3
1.4.1	Maternale Faktoren	3
1.4.2	Neonatale Faktoren.....	3
1.4.3	Invasive Prozeduren	4
1.4.4	Medikamente.....	5
1.5	Diagnose der Late-Onset Sepsis	6
1.5.1	Klinische Manifestationen.....	6
1.5.2	Kultureller Nachweis	7
1.5.3	Laborparameter.....	8
1.6	Therapie der Late-Onset Sepsis	9
1.6.1	Supportive Therapie.....	9
1.6.2	Medikamentöse Therapie.....	9
1.7	Outcome	10
1.8	Bedeutung für die Gesellschaft.....	11
1.9	Prävention.....	11
1.9.1	Infektionsschutz	12
1.9.2	Prophylaxe	13
2	Zielsetzung	14
3	Material und Methoden	15
3.1	Patientenkollektiv	15
3.1.1	Unterteilung des Patientenkollektivs	16
3.2	Datenerhebung	17
3.2.1	Erhobene Parameter.....	18
3.3	Statistische Methoden.....	20
3.3.1	Logistische Regression	20
4	Ergebnisse	21
4.1	Vergleichende Statistik.....	21
4.1.1	Vergleich der Standorte Innenstadt und Großhadern.....	21
4.1.2	Epidemiologie des Erregerspektrums	40

4.1.3	Unterschiede zwischen den Zeiträumen 2005 bis 2009 und 2010 bis 2015	44
4.2	Logistische Regression	46
5	Diskussion	48
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	48
5.2	Diskussion der Methoden.....	49
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	52
5.3.1	Standortvergleich	52
5.3.2	Kindliche Parameter	52
5.3.3	Epidemiologie des Erregerspektrums	56
5.3.4	Erkrankungsbeginn	57
5.3.5	Einfluss der Basisdaten auf das Auftreten einer Late-Onset Sepsis	58
5.3.6	Prozentuale Häufigkeit der LOS und kalkulierte Antibiotikagabe mit Cephalosporinen.....	60
6	Zusammenfassung	61
7	Literaturverzeichnis	63
8	Anhang	71
8.1	Abkürzungsverzeichnis	71
8.2	Abbildungsverzeichnis	72
8.3	Tabellenverzeichnis	73
8.4	Ergänzende Abbildung und ergänzende statistische Auswertungen	74
9	Eidesstattliche Versicherung	80
10	Danksagung	81

1 Einleitung

1.1 Sepsis

Die Sepsis ist definiert als eine komplexe, systemische Entzündungsreaktion des Körpers aufgrund einer mutmaßlichen mikrobiellen Infektion [1]. Hierbei kommt es beim Wirt zu einer unregulierten Immunantwort, welche in einer lebensgefährlichen Organdysfunktion münden kann [2, 3].

1.2 Neugeborenenensepsis

Infektionen und besonders die neonatale Sepsis sind weiterhin einer der führenden Gründe für Morbidität und Mortalität bei Neugeborenen [4, 5]. Besonders von der Erkrankung betroffen sind Frühgeborene mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht von unter 1500g. Auch die Mortalitätsrate ist gegenüber reifgeborenen Kindern erhöht [6].

Die neonatale Sepsis lässt sich anhand ihres Beginns in den ersten Lebenstagen der Neonaten in eine Early-Onset (Frühsepsis) sowie eine Late-Onset Sepsis (Spätsepsis) unterteilen. In der Literatur wird die Early-Onset Sepsis (EOS) überwiegend als eine Sepsis innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Geburt, die Late-Onset Sepsis (LOS) dementsprechend als eine Sepsis ab 72 Stunden definiert [7]. Während die Early-Onset Sepsis meist auf eine prä- oder perinatal erworbene Infektion zurückzuführen ist, entsteht die Late-Onset Sepsis fast immer durch Mikroorganismen, welchen die Neugeborenen nach der Geburt ausgesetzt sind [5].

Das Risiko einer Late-Onset Sepsis (LOS) beträgt bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht von unter 1500g je nach Quelle 15% bis 28% [6, 8-10]. Das Risiko für eine LOS verhält sich dabei umgekehrt proportional zum Geburtsgewicht und Gestationsalter [8, 11].

1.3 Ätiologie und Pathogenese der Late-Onset Sepsis

Die Late-Onset Sepsis kann durch verschiedene Mechanismen erworben werden. Einerseits durch maternale, vertikale Transmission mit initialer Kolonisation, aus der sich eine späte Infektion entwickeln kann. Häufiger ist jedoch die Late-Onset Sepsis aufgrund von Pathogenen, welche während der Hospitalisierung von Frühgeborenen erworben werden [5, 12]. Die Eintrittspforten der Pathogene entstehen meist durch jegliche Form von Katheterisierung bzw. invasive Eingriffe, durch mechanische Beatmung, kontaminierte parenterale Ernährung oder durch Übertragung von Hautkeimen von medizinischem Personal auf die Frühgeborenen [13-15]. Auch können die körpereigenen Hautkeime der Neonaten Infektionen auslösen, des Weiteren kann eine Darmbesiedelung aus Umweltkeimen erfolgen.

In einer großangelegten Studie des National Institut of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Resarch Networks zeigte sich, dass 70% der Infektionen durch grampositive Erreger verursacht werden. Die Rate an gramnegativen Erregern betrug 18%, während 12% der Infektionen durch Pilze entstanden waren.

Ungefähr 48% und somit der überwiegende Anteil der Infektionen wurde durch Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS, wie *Staphylococcus epidermidis*) ausgelöst [16], dies trifft vor allem auf Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht unter 1500g zu [17, 18]. Größtenteils sind CoNS ubiquitäre Keime der Haut und Schleimhäute, die zur Ausbildung von Biofilmen befähigt sind und auch polymere Oberflächen befallen können [19].

Gramnegative Keime stellen einen weitaus geringeren Anteil der Erreger von Spätinfektionen dar. Sie sind jedoch die Ursache von 40-69% der Todesfälle durch neonatale Infektionen [5]. Die häufigsten Erreger dieser Gruppe sind neben *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, Klebsiellen sowie Entero- und Citrobacter [20].

Pilzinfektionen stellen den dritthäufigsten Grund einer Spätinfektion bei Frühgeborenen dar [4, 5, 18]. Greenberg et al. konnten in einer retrospektiven Analyse von 10131 LOS Patienten des NICHD Neonatal Research Network Centers mit einem Geburtsgewicht von 401 bis 1000g und einem Gestationsalter unter 29 Wochen insgesamt einen Rückgang der durch Pilze

ausgelösten Infektionen in den Jahren 2006 bis 2011 versus der Jahre 2000 bis 2005 feststellen [21]. In verschiedenen Übersichtsarbeiten wird die Wichtigkeit der durch Pilzinfektionen ausgelösten Spätinfektionen aufgrund hoher Mortalitätsraten jedoch weiterhin unterstrichen [4, 5, 22, 23].

1.4 Risikofaktoren der Late-Onset Sepsis

Risikofaktoren der Late-Onset Sepsis lassen sich in maternale und neonatale Risikofaktoren unterteilen. Des Weiteren sind der prolongierte Einsatz invasiver Maßnahmen und bestimmte Medikamente wie die prolongierte empirische postnatale Antibiotikagabe als Risikofaktoren zu nennen.

1.4.1 Maternale Faktoren

Mütterliche Faktoren wie das Amnioninfektionssyndrom, Fieber unter der Geburt oder ein frühzeitiger Blasensprung erhöhen vor allem das Risiko einer neonatalen Infektion mit Streptokokken der Gruppe B, dem häufigsten Erreger einer Early-Onset Sepsis [24, 25]. Eine schwedische retrospektive Studie konnte allerdings zeigen, dass kein Zusammenhang zwischen frühzeitigem Blasensprung sowie Fieber unter der Geburt und Late-Onset Sepsis besteht [26]. Die maternale Einnahme von Kortikosteroiden, welche das Risiko einer EOS signifikant senkt, ist hingegen mit einem höheren LOS Risiko vergesellschaftet [4]. Auch stellt der Geburtsmodus einen Risikofaktor dar. Hierbei zeigt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine LOS durch CoNS bei Kindern, welche per Sectio caesarea auf die Welt kamen [27].

1.4.2 Neonatale Faktoren

Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Late-Onset Sepsis sind ein niedriges Gestationsalter sowie ein geringes Geburtsgewicht [12, 28, 29]. Die Relation zwischen der Entwicklung einer Late-Onset Sepsis und des Gestationsalters sowie des Geburtsgewichts ist hierbei invers. Eine Metaanalyse des NICHD Neonatal Research Networks zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit einer LOS Infektion am höchsten bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 25 Wochen und mit einem Geburtsgewicht zwischen 401g und 750g ist [16]. Auch haben small for gestational age (SGA) Kinder ein höheres Risiko für die

Entwicklung einer Sepsis [30]. Des Weiteren ist männliches Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor zu nennen [31], neurologische Komorbiditäten und angeborene Anomalien erhöhen zudem das Risiko für rezidivierende LOS [32, 33].

Frühgeborene sind aufgrund von unterschiedlichen Faktoren immunkomprimiert, was das angeborene und das erworbene Immunsystem betrifft. Dies liegt unter anderem an einer allgemeinen Unreife des Immunsystems [22] sowie an einem verminderten transplazentaren Transfer von maternalem Immunglobulin G [5]. Der Großteil des Transfers geschieht im dritten Trimester der Schwangerschaft [34], sodass mit sinkendem Gestationsalter auch das Immunglobulin G Level und somit die Fähigkeit, auf Krankheitserreger adäquat zu reagieren, sinkt [35, 36]. Auch haben Frühgeborene weniger Komplementfaktoren und folglich eine weitere Einschränkung der unspezifischen, humoralen Immunreaktion [34]. Dies führt zu ineffizienter Opsonisierung von Antigenen sowie zu einer Beeinträchtigung der Ausbildung von lytischen Komplexen [5].

Frühgeborene weisen eine unreife Haut- und Schleimhautbarriere auf, welche sehr dünn und empfindlich gegenüber äußeren Einflüssen ist [37]. Besonders Frühgeborene vor der 26ten Gestationswoche sind gefährdet, da das Stratum corneum der Epidermis noch nicht vollständig ausgeprägt ist. Die Kolonisierung von Haut und Schleimhäuten beginnt schon früh und kann besonders bei kritisch kranken Kindern zu systemischen Infektionen führen. Dies geschieht zum Beispiel durch therapeutische Interventionen, bei denen Erreger durch Verletzung der Haut und Schleimhautbarriere den Zugang zum Blutgefäßsystem oder zu tieferliegenden Hautschichten erhalten [34].

1.4.3 Invasive Prozeduren

Das weitaus größte Risiko für Spätinfektionen haben die Frühgeborenen aufgrund von invasiven Eingriffen auf neonatalen Intensivstationen.

Hierzu gehören die zentrale, periphere und umbilikale Katheterisierung sowie arterielle Zugänge und Urinkatheter [28, 34]. Diese erhöhen besonders das Risiko einer CoNS Sepsis [29]. Laut Shalabi et al. spielt hierbei die Art des zentralen Katheters keine Rolle, sodass kein Unterschied bezüglich des

Risikos zwischen einem peripher eingeführten zentralen Katheter (z.B. Silastikkatheter) und einem umbilikalen, venösen Katheter gefunden werden konnte [38]. Um das Risiko einer Infektion zu minimieren, sollte die Liegedauer der Katheter möglichst gering gehalten werden [15].

Auch (teil)parenterale Ernährung, welche ein Großteil der Frühgeborenen erhalten, erhöht das Risiko für eine Late-Onset Sepsis signifikant [31, 39], wobei auch hier die Dauer der Gabe eine Rolle spielt [30, 32].

Beatmung ist ebenfalls mit einem erhöhten LOS Risiko assoziiert [16]. Je länger die invasive Beatmung andauert, desto höher ist das Infektionsrisiko [16, 31, 37].

Aufgrund von Komorbiditäten müssen Frühgeborene häufig bereits in den ersten Lebenswochen operiert werden, was Infektionen zusätzlich begünstigt [7].

1.4.4 Medikamente

Die umfangreiche Medikamentengabe auf neonatalen Intensivstationen ist neben dem Nutzen für die Patienten auch mit Risiken verbunden. So ist die Gabe von H₂-Blockern oder Protonenpumpeninhibitoren, welche die Magensäure reduzieren, mit einer erhöhten bakteriellen Besiedelung und somit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden [15]. Auch die Gabe von Kortikosteroiden ist problematisch [31].

Aufgrund der oft schwierigen Diagnose einer Late-Onset Sepsis und den schwerwiegenden möglichen Folgen der Infektion bekommen frühgeborene Kinder oft bereits bei klinischem Verdacht eine kalkulierte Antibiotikagabe [7]. Diese wird jedoch häufig weitergeführt, auch wenn in der Blutkultur kein Erreger nachgewiesen werden kann. Verschiedene Studien zeigen jedoch eine Assoziation zwischen verlängerter Antibiotikagabe bei sterilen Blutkulturen und schlechterem Outcome [12, 40]. Das Risiko einer Infektion ist bei einer Antibiotikagabe über mehr als fünf Tage signifikant höher. Auch steigt es mit der Anzahl der zusätzlichen Tage weiter an, wie eine Kohortenstudie an Frühgeborenen mit Verdacht auf Sepsis zeigen konnte. [41]. Neben einem erhöhten Risiko einer Late-Onset Sepsis steigt durch die verlängerte

Antibiotikagabe zudem das Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis und Antibiotikaresistenzen an [42].

1.5 Diagnose der Late-Onset Sepsis

Die diagnostischen Kriterien für Sepsis und septischen Schock im Erwachsenenalter sind klar definiert und wurden im Jahre 2016 neu überarbeitet [3]. Jene Definitionen sind für frühgeborene Neonaten jedoch auf Grund ihres unreifen Immunsystems und der damit einhergehenden oft subtilen klinischen Präsentation nicht anwendbar [5, 43]. Aus diesem Grund muss zur Diagnose der Late-Onset Sepsis eine Kombination aus klinischer Manifestation, mikrobiologischem Nachweis in Kulturen sowie unspezifischen Laborwerten herangezogen werden [23, 44].

Zea-Vera et al. entwickelten ein Modell zur Unterscheidung zwischen gesicherter, wahrscheinlicher und möglicher neonataler Sepsis [45]:

-Gesicherte Sepsis: Nachweis einer positiven Blutkultur oder PCR bei zusätzlichen klinischen Symptomen einer Infektion. Für den Nachweis einer CoNS Sepsis sind entweder zwei positive Blutkulturen oder eine positive Blutkultur plus ein erhöhter CRP Wert nötig.

-Wahrscheinliche Sepsis: Klinische Symptome einer Infektion mit mindestens zwei pathologisch veränderten Blutwerten, falls die Blutkultur negativ ist.

-Mögliche Sepsis: Klinische Symptome einer Infektion plus ein erhöhter CRP oder Interleukin-6/-8 Wert, falls die Blutkultur negativ ist.

1.5.1 Klinische Manifestationen

Klinische Zeichen einer neonatalen Sepsis sind oft unspezifisch und variieren je nach Pathogenität des Erregers [46, 47]. Symptome können sein: Temperaturdysregulation mit Fieber oder Hypothermie, eingeschränkte Motorik oder muskuläre Hypotonie, unklarer Ikterus oder Petechien sowie grau-marmorierte Haut. Gastrointestinale Symptome umfassen eine abdominale Abwehrspannung, gestörte Toleranz enteraler Ernährung sowie Gewichtsverlust. Des Weiteren stellen Brady- oder Tachykardie, arterielle

Hypotonie, Zyanose bei erhöhter respiratorischer Anstrengung und schlechte periphere Durchblutung mögliche Symptome dar, bei zentralnervöser Beteiligung können diese von Lethargie bis hin zu Krampfanfällen reichen. Beim septischen Schock kommen zusätzlich oft eine Störung der Gerinnung in Form von disseminierter intravasaler Gerinnung, kalten Extremitäten oder dekompensierter Herzinsuffizienz hinzu [4, 18, 46, 48].

Trotz oft unspezifischer Symptome ist ein kontinuierliches Monitoring von Vitalparametern der Frühgeborenen eine gute Möglichkeit eine Sepsis frühzeitig zu erkennen [49].

1.5.2 Kultureller Nachweis

Der Erregernachweis aus Blutkulturen ist Goldstandard zur Diagnose einer Sepsis bei Frühgeborenen [45, 50]. Vor allem bei der Late-Onset Sepsis ist zudem der kulturelle Nachweis aus Haut- und Schleimhautabstrichen sowie Urinkulturen und Trachealsekret zum Nachweis heranzuziehen [4]. Koagulase-negative Staphylokokken stellen den häufigsten Erreger einer LOS dar, sind jedoch auch Teil der residenten Hautflora und kontaminieren häufig Blutkulturen [34, 44, 51]. Stoll et al. definieren eine CoNS Sepsis bei zwei positiven Blutkulturen oder einer positiven Blutkultur mit gleichzeitiger CRP Erhöhung als gesichert [16].

Limitationen der mikrobiellen Erregernachweise zeigen sich unter anderem durch die niedrige Sensitivität von Blutkulturen, welche beispielsweise bei durch bakterielle Endotoxine verursachter Sepsis negativ ausfallen [4].

Aufgrund von unterschiedlichen Faktoren, wie Antibiotikagabe oder geringer Bakterienanzahl im Blut, ergeben sich zudem häufig falsch negative Ergebnisse. Zudem wird pro Blutkultur ein Blutprobenvolumen von mindestens einem Milliliter benötigt, was aufgrund des niedrigen Blutvolumens der Frühgeborenen ein Hindernis bei der Diagnostik darstellen kann [52-54]. Die mikrobiologische Auswertung einer Kultur kann bis zu 72 Stunden dauern [55]. Um eine frühzeitige Diagnose der Sepsis zu gewährleisten und eine rechtzeitige Therapie einleiten zu können, müssen dementsprechend diagnostische Kriterien verbunden werden [7].

1.5.3 Laborparameter

Auch Laborparameter werden zur Diagnose der Late-Onset Sepsis herangezogen. Zeichen einer Infektion zeigen sich durch Leukopenie bzw. Leukozytose, am erhöhten Anteil unreifer Neutrophiler an der Gesamtzahl aller neutrophilen Granulozyten (=I/T-Quotient) sowie Thrombozytopenie oder Thrombozytose [56, 57]. Ein weiterer Entzündungsparameter ist das C-reaktive Protein (CRP), welches als Akute-Phase-Protein als Reaktion auf ein infektiöses Geschehen von der Leber synthetisiert wird [4]. Da es erst ungefähr sechs Stunden nach Beginn eines Entzündungsprozesses oder einer Gewebeschädigung nachweisbar ist, ist die Sensitivität dieses Parameters in der Frühphase gering [5, 58, 59]. Das CRP zeigt jedoch insgesamt eine höhere Sensitivität und Spezifität als Leukozytenindices [58]. Um die Sensitivität der CRP Bestimmung zu erhöhen, sollte diese wiederholt durchgeführt und somit der Verlauf des Laborparameters beurteilt werden [60]. Des Weiteren deutet eine Erhöhung von Interleukin-6 (IL-6) auf eine Infektion hin. IL-6 stammt aus der Familie der Zytokine und stellt einen wichtigen Faktor des angeborenen Immunsystems dar. Die Erhöhung des Zytokins im Blut der erkrankten Kinder zeigt sich frühzeitig, diese hat jedoch nur eine kurze Halbwertszeit von circa 24 Stunden [61, 62]. Insgesamt ist die Wertigkeit von Laborparametern kritisch zu betrachten, da diese trotz Infektion normale Werte aufweisen können. Zusätzlich variieren diese je nach Gestationsalter [5]. Trotzdem unterstützen positive Entzündungsparameter die Diagnose einer neonatalen Sepsis, auch bei negativen Blutkulturen [63]. Sie sind zudem in der Entscheidung über die Länge einer antibiotischen Therapie von Bedeutung [5, 62].

1.6 Therapie der Late-Onset Sepsis

Die wichtigsten Pfeiler der Late-Onset Sepsis Therapie sind die Gabe von Antibiotika bzw. Antimykotika sowie supportive Maßnahmen zur Stabilisierung des kardiopulmonalen Kreislaufs. Die Auswahl der Medikation richtet sich primär nach dem am ehesten zu erwartenden Erreger, sekundär müssen die Medikationsgabe und –dauer an die mikrobiologischen Ergebnisse angepasst werden [64].

1.6.1 Supportive Therapie

Zu den unterstützenden Maßnahmen gehört eine optimale Oxygenierung der Neonaten, welche in der Sepsis oft eine respiratorische Insuffizienz aufweisen und intubiert werden müssen [65]. Eine Sauerstoffgabe bis hin zur mechanischen Beatmung ist oft nötig, um den Gasaustausch zu verbessern [31].

Um eine adäquate Perfusion zu gewährleisten, werden neben einer intravenösen Flüssigkeitsgabe auch Dopamin und andere vasoaktive Substanzen verabreicht [66].

Darüber hinaus kann einer Hypothermie mittels thermoneutraler Umgebung sowie einer Hypoglykämie mit Hilfe von Glucose Infusionen entgegen gewirkt werden [31].

Katheter, welche den Infektionsfokus darstellen können, müssen frühzeitig entfernt werden, um das Fortschreiten der Sepsis zu verhindern [67, 68].

1.6.2 Medikamentöse Therapie

Die antibiotische Therapie setzt sich aus einer initialen kalkulierten und einer Organismus-spezifischen Therapie zusammen. Die kalkulierte Antibiotikagabe erfolgte in den Einrichtungen der Studie standardmäßig mit Ampicillin in Kombination mit einem Aminoglykosid oder mit einem Cephalosporin der dritten Generation bzw. einem Carbapenem. In der aktuellen Leitlinie der AWMF „Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen“ 2019 wird eine Divergenz der publizierten Empfehlungen zur kalkulierten Therapie der LOS hervorgehoben. Die Leitlinie empfiehlt den Einsatz eines zwei- bis dreistufigen Vorgehens, bei welchem vorerst Aminoglykoside in Kombination mit Ampicillin/Sulbactam oder

Flucloxacillin eingesetzt werden. Als zweiter Schritt soll die Gabe von Piperacillin/Tazobactam sowie als Ultima Ratio Vancomycin und Meropenem eingesetzt werden [69].

Insgesamt sollte stets in Abhängigkeit der gängigen Erreger und Antibiotikaresistenzen behandelt werden [44, 70]. Alle Neonaten mit Zeichen einer Late-Onset Sepsis sollten eine kalkulierte Antibiotikagabe [7, 71], jene mit Risikofaktoren für eine durch Pilze verursachte Sepsis (wie zentrale Katheter oder endotracheale Intubation) eine antimykotische Therapie erhalten [72].

Die weiterführende Therapie richtet sich nach dem isolierten Erreger und dem erstellten Antibiogramm [5, 44]. Das C-reaktive Protein ist laut Sivanandan et al. ein guter Marker zur Begrenzung der Dauer der Antibiotikagabe [71].

1.7 Outcome

Insgesamt hat sich die Überlebenschance von sehr unreifen Frühgeborenen in den letzten Jahren deutlich verbessert [73, 74], was auf die kontinuierliche Optimierung der Versorgung von Frühgeborenen zurückzuführen ist [44].

Neonatale Infektionen bleiben jedoch ein Hauptgrund für eine erhöhte Mortalität von Neonaten mit einem Geburtsgewicht unter 1500g [75, 76]. Die Mortalitätsrate liegt durchschnittlich zwischen 10-18% [16, 77], zeigt sich jedoch bei Infektionen mit gramnegativen Keimen mit bis zu 40%iger-Mortalitätsrate deutlich höher [12, 78].

Auch kommt es bei frühgeborenen Kindern mit Late-Onset Sepsis gehäuft zu kurzzeitigen sowie langfristigen Komplikationen [77]. Als kurzzeitige Folgen beschreiben Stoll et al. neben einer Verlängerung der Liegedauer auf Intensivstation, dem längeren Bedarf an intravenösen Kathetern und erhöhten Beatmungszeiten, ein größeres Risiko für einen persistierenden Ductus arteriosus durch neonatale Infektionen [16].

Langfristig kann es zu einer Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung der Frühgeborenen kommen [79]. Diese beinhalten neben motorischen sowohl kognitive als auch Einschränkungen im visuellen sowie im auditorischen

System. Des Weiteren können höhere Raten an infantiler Zerebralparese vermerkt werden [80, 81].

Laut einer prospektiven Studie von Claessens et al. kann hierbei kein Unterschied in der Prävalenz von intraventrikulärer Hämorrhagie III und periventrikulärer Leukomalazie Grad II bis IV bei Frühgeborenen mit nachgewiesener Sepsis (positive Blutkultur) und jenen mit lediglich klinischem Verdacht auf Sepsis nachgewiesen werden. Das Risiko für neuronale Entwicklungsstörungen ist bei gramnegativen Erregern gegenüber grampositiven deutlich erhöht [82].

1.8 Bedeutung für die Gesellschaft

Die mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziierten Infektionen mit gramnegativen Keimen führen auch zu höheren Kosten für die Gesundheitsversorgung und zu einem längeren Aufenthalt im Krankenhaus [83]. Jedoch sind bei neonatalen Infektionen jeglicher Pathogenese der verlängerte Klinikaufenthalt, als auch die möglichen Langzeitfolgen mit massiven Kosten verbunden [34]. In einer Studie von Payne et al. wurde eine Verlängerung der Liegedauer von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g von bis zu sieben Tagen durch Spätinfektionen geschätzt. Auch zeigt die Studie eine Zunahme der Behandlungskosten durch die Infektionen um 26% bis 80%. Die Kosten nehmen hierbei in der Gruppe der Kinder mit dem höchsten Geburtsgewicht (1251-1500g) deutlich stärker zu, als in der Gruppe mit niedrigstem Geburtsgewicht (402-750g) [84].

1.9 Prävention

Aufgrund der oft erschwerten Diagnose der Late-Onset Sepsis und der hohen Morbidität und Mortalität der Neonaten sollte besonderes Augenmerk auf die Prävention gelegt werden [85]. In einer Clusteranalyse der Matching Michigan Initiative zeigte sich, dass durch die Einführung von Evidenz-basierten Präventionsstrategien die Rate von Infektionen in 19 pädiatrischen Intensivstationen um 47% gesenkt werden konnte [86].

1.9.1 Infektionsschutz

Ein wichtiger Aspekt des Infektionsschutzes ist die Handhygiene des medizinischen Personals. Eine adäquat durchgeführte Handhygiene ist eine kostengünstige und einfach durchzuführende Methode, die das Risiko von nosokomialen Infektionen minimiert [13, 87, 88]. Kaufman et al. konnten zeigen, dass die Nutzung von unsterilen Handschuhen zusätzlich zur erforderlichen Handhygiene die Rate von Infektionen mit grampositiven Erregern signifikant verringert [89].

Neben der Handhygiene ist auch steriles Arbeiten ein wichtiger Pfeiler der Prävention. Bei jeglichen invasiven Prozeduren, wie zum Beispiel beim Legen von zentralen Kathetern, ist auf eine aseptische Durchführung zu achten [13]. Um eine konsequente und standardisierte sterile Arbeitsweise sowie ausreichende Handhygienemaßnahmen zu erreichen, sind regelmäßige Schulungen des medizinischen Personals nötig [43].

Ein weiteres wichtiges präventives Instrument ist die frühzeitige enterale Ernährung der Frühgeborenen [7, 90]. Hierbei wirkt vor allem die Gabe von Humanmilch protektiv [91, 92]. Diese stimuliert die Ausreifung der bakteriellen Flora des Gastrointestinaltrakts und verringert das Risiko für nosokomiale Infektionen [93, 94]. Laut Trend et al. enthält die Milch von Müttern nach Frühgeburt sogar eine signifikant höhere Konzentration einiger Immunglobuline als die Muttermilch von Müttern nach Geburt am Termin [95].

Wie bereits im Abschnitt Risikofaktoren 1.4.4 aufgezeigt wurde, steigt durch die prolongierte kalkulierte Antibiotikagabe das LOS Risiko bei Frühgeborenen an [17, 42]. Meist beginnt die empirische Gabe in den ersten drei Lebenstagen und wird in 60% der Fälle trotz negativer Blutkulturen weitergeführt [96]. Es ist jedoch bekannt, dass insbesondere eine Gabe über mehr als fünf Tage das Risiko einer LOS signifikant erhöht [97, 98]. In einer multizentrischen, retrospektiven Studie von Patel et al. zeigte sich, dass 35% der Kinder auf neonatologischen Intensivstationen mindestens eine unzweckmäßige Gabe von Antibiotika bekamen [99]. Dementsprechend ist die Limitation der Antibiotikagabe und –dauer eine wirksame Prävention.

Wie auch im Abschnitt 1.6.2 aufgeführt, erfolgte die kalkulierte Antibiose in den Einrichtungen der Studie standardmäßig mit Ampicillin in Kombination mit

einem Aminoglykosid oder mit einem Cephalosporin der dritten Generation bzw. einem Carbapenem. In der Literatur sprechen jedoch multiple Quellen eine Empfehlung gegen den standardmäßigen Gebrauch von Cephalosporinen aus [5, 23, 100]. Die routinemäßige Gabe von Cephalosporinen ist bei zunehmend resistenten Organismen nicht zu empfehlen. Patienten bei denen jedoch eine Infektion mit gramnegativen Erregern erwartet wird, sollten routinemäßig Cephalosporine verabreicht werden [101, 102].

Insgesamt spricht sich die Literatur gegen den Einsatz von Cephalosporinen in der empirischen Antibiotikatherapie aus, da dies zur weiteren Ausbreitung von Resistenzen führt und somit die Häufigkeit der neonatalen Infektionen steigt.

1.9.2 Prophylaxe

Zur Prävention einer Infektion können auch Präparate supplementiert werden, deren Anwendung bisher jedoch nicht routinemäßig empfohlen wird [103]. Hierzu gehört eine Prophylaxe mit Lactoferrin, einem antiinflammatorischen, immunmodulierenden Glykoprotein, welches unter anderem natürlicherweise in Humanmilch vorkommt [104]. Es spielt eine wichtige Rolle in der angeborenen Immunabwehr und kann bei oraler Gabe das Risiko einer Late-Onset Sepsis Infektion senken [85, 105].

Auch Probiotika werden in der Prävention diskutiert. Die Gabe dieser lebenden, nicht-pathogenen Mikroorganismen verminderte in einigen Studien das Risiko einer LOS [106, 107]. Jedoch kamen auch viele Studien zu einem gegensätzlichen Ergebnis [108, 109], sodass der Einsatz kontrovers diskutiert wird.

2 Zielsetzung

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden die Daten von 1222 Kindern ausgewertet und analysiert. Ziel war es prä- und postnatale Risikofaktoren sowie klinische Parameter der Late-Onset Sepsis zu untersuchen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass die Late-Onset Sepsis noch immer eine bedeutende Ursache für Morbidität und Mortalität bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g darstellt [4, 5, 75, 76].

Folgende Fragestellungen standen bei der Datenanalyse im Vordergrund:

- 1) Hat die Wahl von Cephalosporinen bei der kalkulierten Antibiotikagabe in den ersten Lebenstagen an beiden Standorten eine Auswirkung auf die Häufigkeit der neonatalen Infektionen?
- 2) Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Zeiträumen 2005-2009 und 2010-2015 bezüglich Risikofaktoren und Häufigkeit des Auftretens einer Late-Onset Sepsis?
- 3) Welche Erreger der Late-Onset Sepsis konnte am häufigsten nachgewiesen werden?
- 4) Welche Basisdaten der Patienten haben einen signifikanten Einfluss auf das Eintreten einer Late-Onset Sepsis und stellen somit Risikofaktoren dar?
- 5) Unterscheiden sich die Late-Onset Sepsis Patienten der neonatologischen Stationen der Standorte Innenstadt und Großhadern des Universitätsklinikum München hinsichtlich pränataler und postnataler Risikofaktoren?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen 01.01.2005 und 31.12.2015 an einem der beiden Standorte (Innenstadt oder Großhadern) der neonatologischen Intensivstationen des Uniklinikums der Ludwig-Maximilians Universität München zur Welt kamen oder behandelt wurden und folgende Kriterien erfüllten:

- Gestationsalter unter 32 Wochen
- Geburtsgewicht unter 1500g

Mit diesen Kriterien ließen sich insgesamt 1222 Kinder identifizieren, von denen vor allem jene mit der Diagnose Late-Onset Sepsis weiter untersucht wurden. Als Late-Onset Sepsis wird an beiden Standorten eine Infektion ab 72 Stunden nach Geburt bezeichnet. Dies wurde in dieser Studie kongruent definiert und deckt sich somit auch mit der in der Fachliteratur vorherrschenden Definition einer Late-Onset Sepsis.

Das Kollektiv der Late-Onset Sepsis Patienten richtete sich hierbei nach der durch die behandelnden Stationsärzte während des Aufenthalts festgelegte Diagnose Late-Onset Sepsis. Diese folgte den Vorgaben des NEO-KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System). Hierbei werden drei unterschiedliche Gruppen definiert, je nachdem ob ein Erregernachweis erfolgreich war [110]:

- 1) Klinische Sepsis (ohne Erregernachweis),
- 2) Mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit Erregernachweis (aber kein KNS) und
- 3) Mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit Koagulase negativen Staphylokokken (KNS) als alleinigem Erreger

Im vorliegenden Kollektiv sind somit auch Patienten mit klinischer Sepsis ohne Erregernachweis Teil der Late-Onset Sepsis Patienten.

3.1.1 Unterteilung des Patientenkollektivs

Die insgesamt 1222 Patienten unterteilten sich wie folgt:

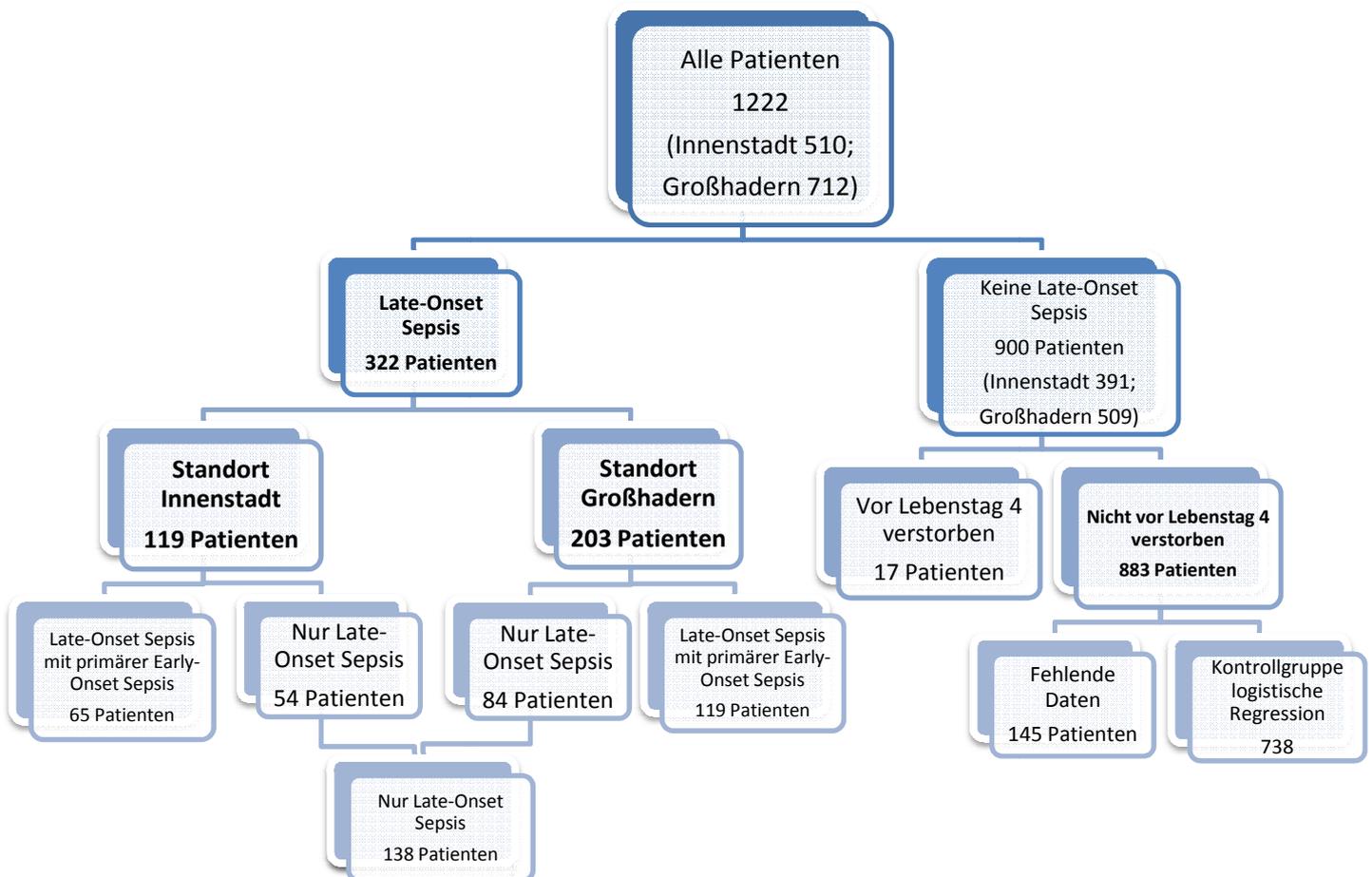


Abbildung 1: Gruppeneinteilung des Patientenkollektivs

Unter allen Patienten fanden sich 322 Kinder, welche innerhalb des genannten Zeitraums an einer Late-Onset Sepsis erkrankten. Auch eingeschlossen wurden jene, die primär an einer Early-Onset Sepsis an Tag 1 bis 3 erkrankten und sekundär noch eine Late-Onset Sepsis bekamen (184 Patienten).

3.1.1.1 Patienten für den Vergleich der Standorte Innenstadt und Großhadern

Die Late-Onset Sepsis Patienten wurden in die Standorte Innenstadt und Großhadern unterteilt, um so die beiden Standorte auf Unterschiede in den Daten untersuchen zu können. Hierbei entstand ein Patientenkollektiv von 119 Patienten in der Innenstadt sowie 203 Patienten am Standort Großhadern.

3.1.1.2 Patienten für die logistische Regression

In das Modell der logistischen Regression flossen alle 322 Late-Onset Sepsis Kinder sowie alle 900 Kinder ohne Late-Onset Sepsis ein. Patienten mit fehlenden Werten aufgrund von mangelnder Dokumentation konnten in der Analyse nicht berücksichtigt werden (insgesamt 145 Fälle). Auch wurden 17 Kinder aus der Analyse ausgeschlossen, welche schon vor ihrem vierten Lebenstag verstorben sind, da diese nicht an einer Sepsis ab dem vierten Tag erkranken konnten. Nach Ausschluss der verstorbenen Kinder sowie der Kinder mit fehlenden Daten ergab sich ein Kollektiv von insgesamt 1060 Patienten für die Durchführung der logistischen Regression.

3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv über den Zeitraum ab Geburt bis Entlassung nach Hause oder Verlegung von neonataler Intensivstation auf Normalstation.

Sämtliche Patienten, die in die Studie mit einfließen, wurden den Neonatologie Programmen „NeoLink2000“ und dem neonatalen Informationssystem zur Qualitätssicherung „NiQ“ entnommen. Hierbei konnten alle Großhadern Patienten über NiQ ermittelt werden, die Innenstadt Patienten wurden von 2013 bis 2015 ebenfalls aus NiQ entnommen, die Jahre 2005 bis 2013 wurden mit Hilfe von NeoLink ergänzt. Anschließend wurden sämtliche fehlende Daten aus den Arztbriefen der Patienten erhoben und durch die Freitexte des NeoLink Programms ergänzt. Handelte es sich um Kinder, die außerhalb des Klinikums München geboren und von extern zuverlegt wurden, wurden auch die Briefe der externen Geburtsklinik sowie Verlegungsberichte berücksichtigt.

Sämtliche vor Beginn der Datenerhebung definierte Parameter wurden in Excel (Microsoft 2007) als Text, Zahlenwert oder mit „Ja/Nein“ notiert.

3.2.1 Erhobene Parameter

Hierzu zählen:

Mütterliche Parameter

- Gravidität
- Parität
- Amnioninfektionssyndrom
- Mütterlicher Hochdruck / Präeklampsie
- Geburtsmodus (Sectio caesarea oder Spontanpartus)
- Vorzeitiger Blasensprung mit Dauer bis zur Geburt

Kindliche Parameter

- **Basisdaten und Erstversorgung**
 - Geburtsdatum
 - Geburtsklinik
 - Geschlecht
 - Reifealter
 - Geburtsgewicht
 - Geburtslänge
 - Mehrlingskinder
 - APGAR nach 1/5/10 Minuten
 - Nabelschnur-pH
 - Nabelschnur- BE
 - Differenz zwischen realem und errechnetem Geburtsdatum
- **Beatmung**
 - Endotracheale Intubation bereits im Kreißsaal
 - Intubation generell mit Dauer
 - Nasale/Pharyngeale Beatmung mit Dauer
 - Alter bei Ende jeglicher Beatmung
- **Ernährung**
 - Humanmilchgabe (Humanmilch der Mütter der Frühgeborenen sowie Donormilch aus einer Spenderbank)
 - (Teil)parenterale Ernährung

- **Katheter**
 - Thoraxdrainage
 - Zentrale Katheter mit Liegedauer

Parameter zur Late-Onset Sepsis

- Postnatale Antibiotikagabe mit Dauer in Tagen
- Erste Sepsis
 - Alter zu Beginn
 - Erreger
 - Probenmaterial
 - Laborparameter (CRP in mg/dl, I/T-Quotient, Leukozyten in G/l, Thrombozyten in G/l, IL 6 in pg/ml), stets Laborwerte bei Erstdiagnose der Sepsis
 - Behandlungsdauer
- Zweite Sepsis
 - Alter zu Beginn
 - Erreger
 - Probenmaterial
 - Laborparameter (CRP in mg/dl, I/T-Quotient, Leukozyten in G/l, Thrombozyten in G/l, IL 6 in pg/ml), stets Laborwerte bei Erstdiagnose der Sepsis
 - Behandlungsdauer
- Dritte Sepsis
 - Alter zu Beginn
 - Erreger
 - Probenmaterial
 - Laborparameter (CRP in mg/dl, I/T-Quotient, Leukozyten in G/l, Thrombozyten in G/l, IL 6 in pg/ml), stets Laborwerte bei Erstdiagnose der Sepsis
 - Behandlungsdauer

3.3 Statistische Methoden

Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 22. Hierfür wurden die Daten in das Programm übertragen, statistische Test durchgeführt sowie Graphen erstellt.

Es wurden jeweils die Mittelwerte mit Standardabweichung sowie Mediane und Minima bzw. Maxima berechnet.

Hinsichtlich der statistischen Tests zu Vergleichen zweier Gruppen wurde ein α -Fehlerniveau von 5% ($p < 0,05$) festgelegt. Auf Normalverteilung wurde mittels Histogramm mit Normalverteilungskurve getestet. Ergab dies keine eindeutige Aussage, so wurde der Kolmogorov-Smirnoff-Test für eine Stichprobe angewendet.

Für nicht-normalverteilte Variablen wurde der Mann-Whitney-U Test durchgeführt.

Waren die Daten nominalskaliert (kategorisch), wurde der Chi-Quadrat Test und bei sehr kleiner Stichprobe der Exakte Test nach Fisher verwendet.

3.3.1 Logistische Regression

Um den Einfluss mehrerer unabhängiger Parameter auf den Eintritt des Ereignisses Late-Onset Sepsis zu überprüfen, wurde eine logistische Regression durchgeführt. Hierbei sollte überprüft werden, ob schon aus den Basisdaten sowie den Daten der Erstversorgung Vorhersagen über die relative Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Late-Onset Sepsis getroffen werden können.

4 Ergebnisse

4.1 Vergleichende Statistik

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 31.12.2015 510 Kinder (42%) in der Neonatologie Innenstadt sowie 712 Kinder (58%) in Großhadern geboren bzw. stationär aufgenommen. Der Standort Innenstadt (23%, n=119) verzeichnete hierbei gegenüber dem Standort Großhadern (29%, n=203) signifikant weniger Fälle von Late-Onset Sepsis bei den Frühgeborenen ($p=0,043$).

Zwischen den zwei Standorten Innenstadt (9%, 54 Patienten) und Großhadern (12%, 84 Patienten) bestand hinsichtlich der Kinder, die nur an einer Late-Onset Sepsis erkrankten, ohne dass sie zuvor die Diagnose einer Early-Onset Sepsis bekamen, kein signifikanter Unterschied ($p=0,484$).

4.1.1 Vergleich der Standorte Innenstadt und Großhadern

In diesem Teil der Studie wurden 322 Patienten mit Late-Onset Sepsis retrospektiv analysiert und die beiden Standorte der Neonatologie miteinander verglichen.

4.1.1.1 Mütterliche Parameter

Von den insgesamt 322 Müttern der betroffenen Kinder hatten in der Innenstadt 59 (50%) und in Großhadern 129 Mütter (65%) ein Amnioninfektionssyndrom, was sich als ein statistisch signifikanter Unterschied erwies ($p=0,007$).

Weitere erhobene mütterliche Parameter zeigten im Vergleich keinen signifikanten Unterschied, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Mütterliche Daten

Parameter	Standort	Standort	p-Wert	Signifikanztest
	Innenstadt [N=119]	Großhadern [N=203]		
Amnioninfektionssyndrom [% ,n]	50% 59	65% 129	0,007	Chi-Quadrat- Test
Mütter mit art. Hypertonie/Präeklampsie [% ,n]	19% 22	17% 34	0,691	Chi-Quadrat- Test
Vorzeitiger Blasensprung [% ,n]	31% 36	35% 70	0,447	Chi-Quadrat- Test
Durchschnittliche Dauer ab Blasensprungs bis zur Geburt [Median, Intervall]	23 Stunden 1-1733 Stunden	129 Stunden 1-1344 Stunden	0,170	Mann-Whitney- U-Test
Sectio caesarea [% ,n]	92% 109	90% 181	0,559	Chi-Quadrat- Test

4.1.1.2 Kindliche Parameter

Basisdaten

Die Late-Onset Sepsis Patienten der Innenstadt unterteilen sich in 52% Jungen und 48% Mädchen. Die Innenstadt Patienten waren im Median 26+3 Wochen alt (Intervall 22+5 bis 31+6 Wochen), wiesen bei Geburt ein medianes Gewicht von 749g (375g-1480g) sowie eine mediane Länge von 33cm (Intervall 26-40cm) auf. Die Differenz zwischen errechnetem und realem Geburtstermin betrug im Median 96 Tage (Intervall 57-120Tage).

Die Patienten des Standorts Großhadern setzen sich aus 59% Jungen sowie 41% Mädchen zusammen. Sie wogen bei Geburt im Median 770g (Intervall 370-1460g), maßen 33cm (Median, Intervall 26-41cm) und hatten ein Reifealter von 26+3 Wochen (Median, Intervall 22+5 bis 31+6 Wochen). Im Median war die Differenz zwischen errechnetem und realem Geburtsdatum 95 Tage mit einem Intervall von 57-121 Tagen.

Hinsichtlich der Basisdaten Geschlecht, Geburtsgewicht, Geburtslänge, Reifealter sowie der Differenz zwischen errechnetem und realem Geburtstermin zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Standorten.

30% (35 Kinder) der Late-Onset Sepsis Kinder der Innenstadt wurden als Mehrlinge geboren, in Großhadern waren es 36% (73 Kinder) ($p=0,245$).

Insgesamt kamen in der Innenstadt 3% der 119 Late-Onset Sepsis Kinder in anderen Kliniken zur Welt und wurden sekundär zu verlegt. In Großhadern waren es ebenfalls 3%, sodass sich bezüglich der Outborns kein Unterschied feststellen ließ ($p=0,814$).

Die Abbildung 2 zeigt die Verteilung des Geburtsgewichts der Jungen und Mädchen an den zwei Standorten.

Abbildung 2: Boxplot mit Verteilung des Geburtsgewichts

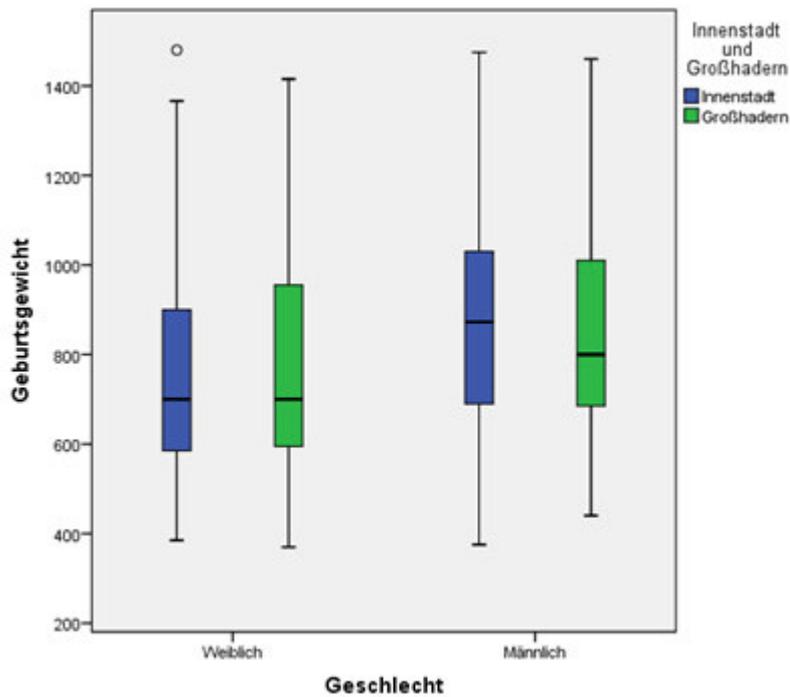
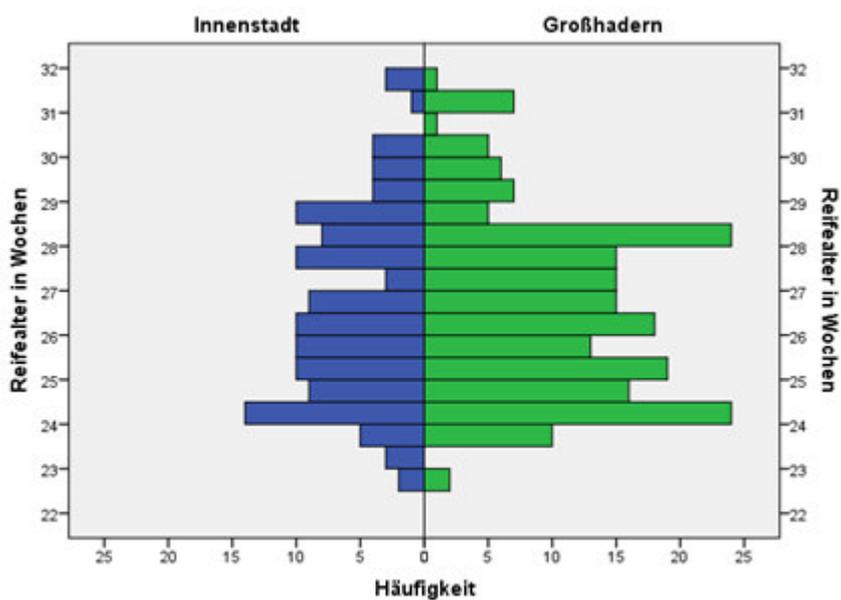


Abbildung 3 stellt das Reifealter bei Geburt im Vergleich der zwei Standorte dar.

Abbildung 3: Altersverteilung bei Geburt



Erstversorgung

Die Daten der Erstversorgung sind in folgender Tabelle zusammengestellt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den APGAR-Werten zum Zeitpunkt 10 Minuten ($p=0,013$).

Tabelle 2: Parameter zur Erstversorgung

Parameter	Standort Innenstadt [N=119]	Standort Großhadern [N=203]	p-Wert	Signifikanztest
APGAR Minute 1 [Median, Intervall]	6 1-10	6 1-9	0,871	Mann-Whitney- U-Test
APGAR Minute 5 [Median, Intervall]	9 3-10	9 5-10	0,848	Mann-Whitney- U-Test
APGAR Minute 10 [Median, Intervall]	9 3-10	9 5-10	0,013	Mann-Whitney- U-Test

Beatmung

Wie Tabelle 5 zeigt, wurden am Standort Innenstadt 64% aller Kinder bereits im Kreißsaal intubiert, in Großhadern waren es mit 82% signifikant mehr ($p<0,001$). Auch wurden insgesamt mehr Großhadernpatienten intubiert. Ebenso war das mediane Alter der Innenstadtpatienten bei Ende jeglicher Beatmung signifikant geringer ($p = 0,014$).

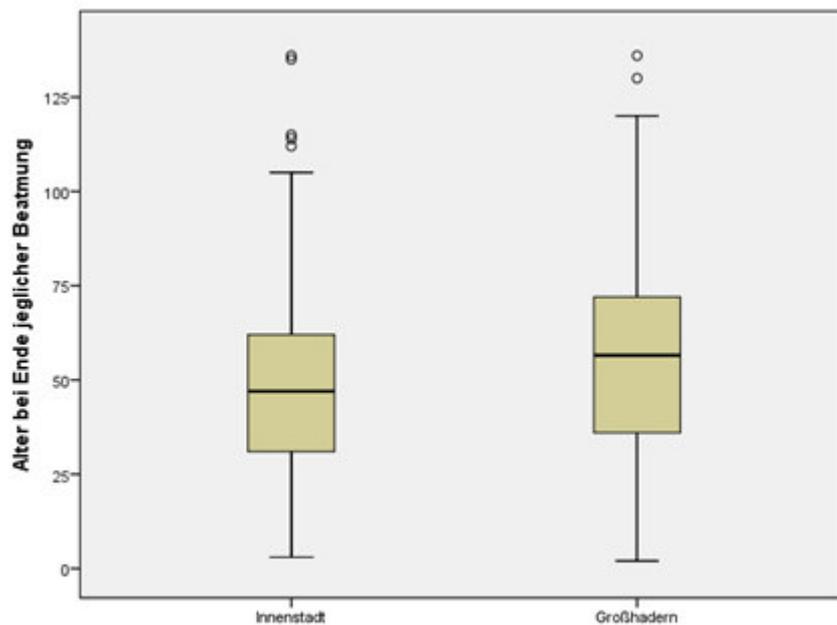
Weitere Daten zur Beatmung waren nicht signifikant und können der Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Parameter zur Beatmung

Parameter	Standort	Standort	p-Wert	Signifikanztest
	Innenstadt [N=119]	Großhadern [N=203]		
Beatmung [% ,n]	100% 119	99% 201	0,397	Exakter Test nach Fisher
Endotracheale Intubation im Kreißsaal [% ,n]	64% 76	82% 164	<0,001	Chi-Quadrat- Test
Intubation generell [% ,n]	87% 103	94% 190	0,033	Chi-Quadrat- Test
Dauer der Intubation in Tagen [Median, Intervall]	19 1-75	15 1-91	0,1	Mann-Whitney- U-Test
Nasale/pharyngeale Beatmung [% ,n]	96% 114	97% 196	0,8	Exakter Test nach Fisher
Dauer der nasalen/pharyngealen Beatmung [Median, Intervall]	31 1-114	29 1-94	0,5	Mann-Whitney- U-Test
Alter bei Ende jeglicher Beatmung [Median, Intervall]	47 3-136	57 2-136	0,014	Mann-Whitney- U-Test

Abbildung 4 zeigt das Alter bei Ende jeglicher Beatmung in Lebenstagen an.

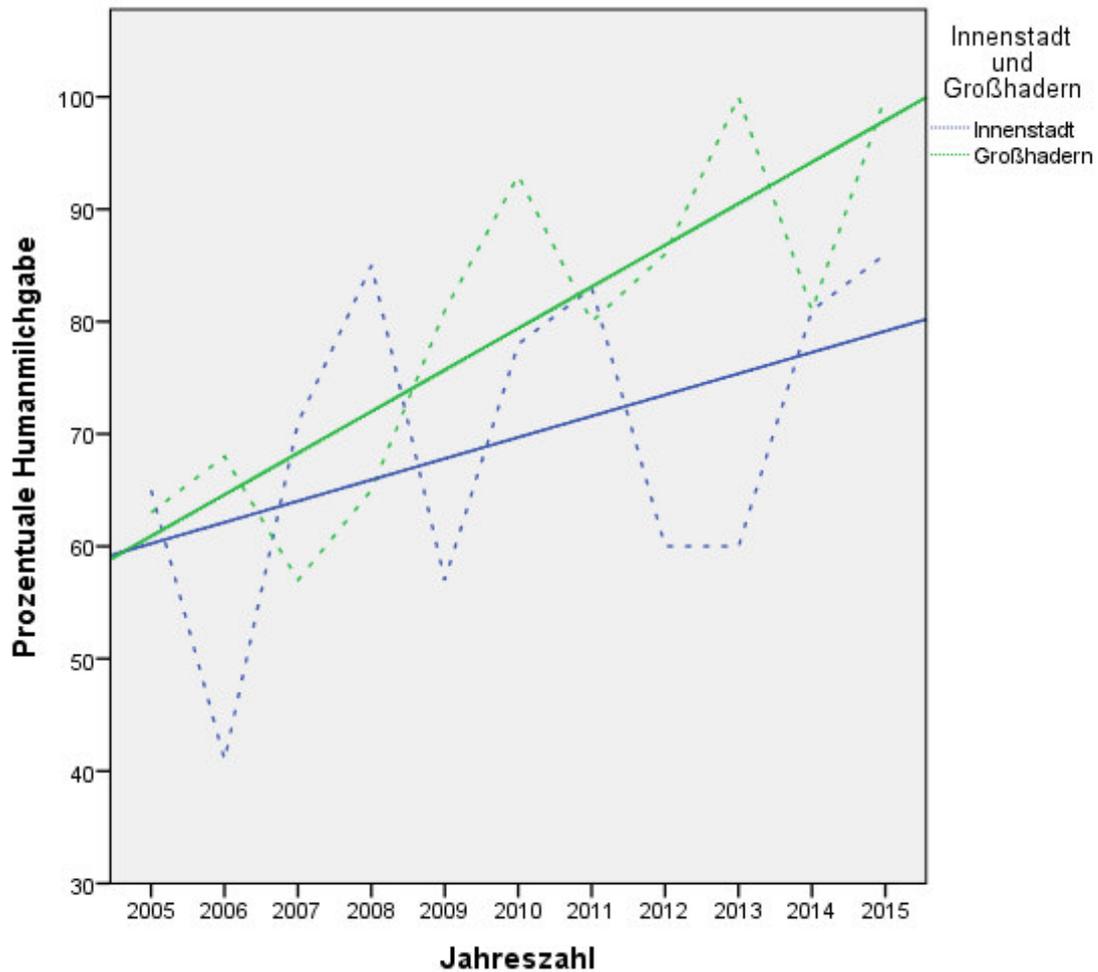
Abbildung 4: Boxplot mit Verteilung des Alters bei Ende jeglicher Beatmung



Ernährung

Am Standort Innenstadt wurden 69% (82 Patienten) der 119 Late-Onset Sepsis Patienten mit Humanmilch ernährt, in Großhadern waren es 73% (148 Patienten) der 203 Patienten. Hierunter fällt an den beiden Standorten die Ernährung mit Humanmilch der Mütter der Frühgeborenen sowie mit Donormilch aus einer Spenderbank. Der Chi-Quadrat-Test ergab bei einem p-Wert von 0,403 keinen signifikanten Unterschied. Abbildung 5 verdeutlicht die prozentuale Zunahme der Humanmilchgabe über die Jahre in beiden Standorten. Der Exakte Test nach Fisher zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,370$) bezüglich der (teil)parenteralen Ernährung, wobei in der Innenstadt 98% (116 Patienten) und in Großhadern 96% (195 Patienten) (teil)parenteral ernährt wurden.

Abbildung 5: Prozentuale Humanmilchgabe von 2005 bis 2015



Katheter

Als weiterer Risikofaktor für eine Late-Onset Sepsis wurde die Katheterisierung untersucht. Hierbei zeigte sich im Vergleich der beiden Standorte ein signifikanter Unterschied in der Einsatzhäufigkeit von zentralen Kathetern generell ($p=0,036$) sowie beim Legen eines Silastikkatheters ($p=0,023$) und dessen Liegedauer ($p=0,007$).

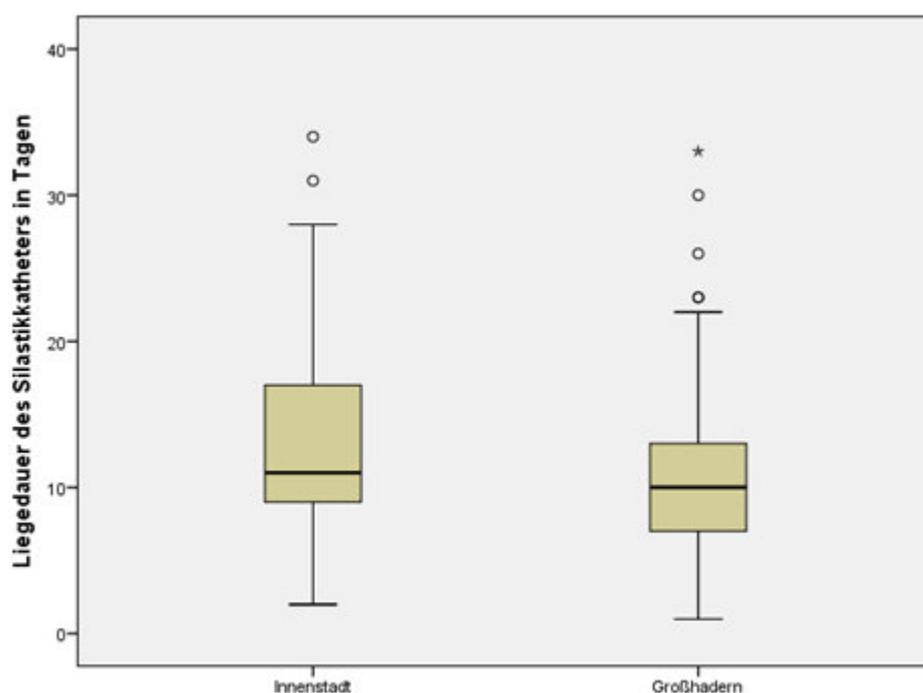
Alle erhobenen und ausgewerteten Parameter zur Katheterisierung lassen sich Tabelle 4 entnehmen.

Tabelle 4: Parameter zur Katheterisierung

Parameter	Standort	Standort	p-Wert	Signifikanztest
	Innenstadt [N=119]	Großhadern [N=203]		
Thoraxdrainage [% , n]	9% 11	4% 9	0,08	Chi-Quadrat- Test
Zentrale Katheter [% , n]	83% 94	91% 182	0,036	Chi-Quadrat- Test
Nabelvenenkatheter [% , n]	78% 87	85% 170	0,1	Chi-Quadrat- Test
Liegedauer des Nabelvenenkatheters [Median, Intervall]	6 1-20	7 1-17	0,3	Mann-Whitney- U-Test
Silastikkatheter [% , n]	69% 73 Patienten	55% 107 Patienten	0,023	Chi-Quadrat- Test
Liegedauer des Silastikkatheters [Median, Intervall]	11 Tage 2-34 Tage	10 Tage 1-33 Tage	0,007	Mann-Whitney- U-Test

Abbildung 6 verdeutlicht den Unterschied der Liegedauer des Silastikkatheters zwischen den zwei Standorten.

Abbildung 6: Liegedauer des Silastikkatheters



4.1.1.3 Parameter zur Late-Onset Sepsis

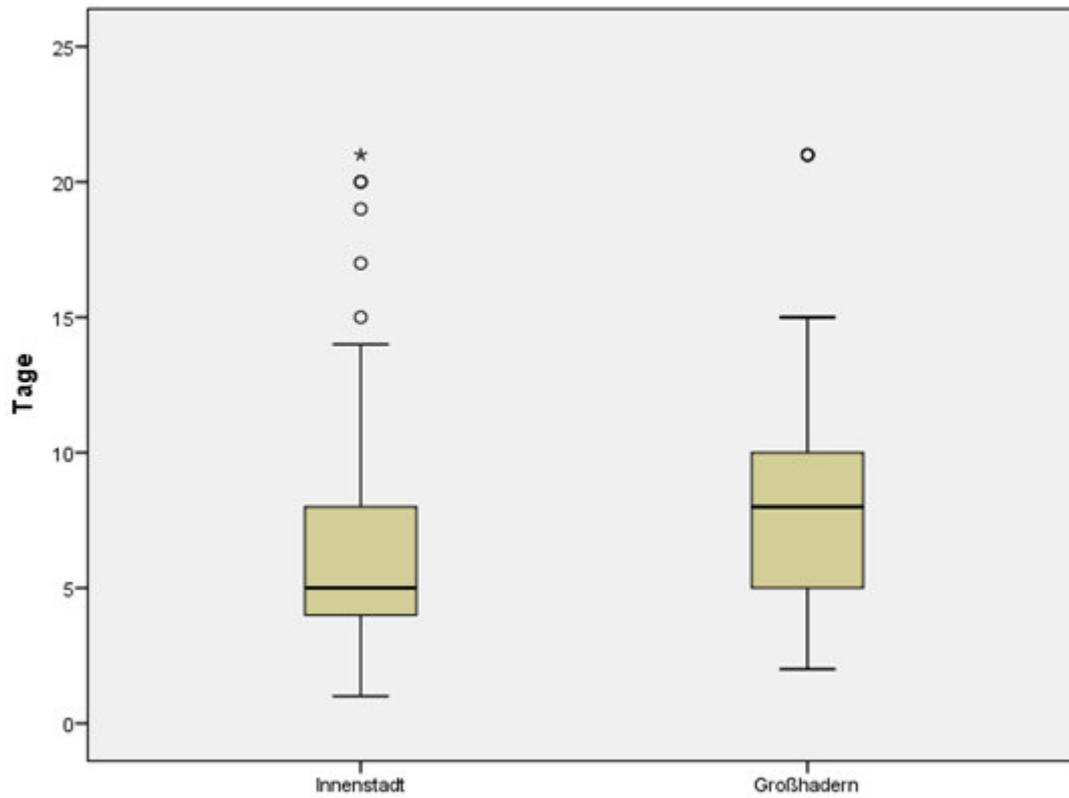
Die Untersuchung der unmittelbar nach der Geburt begonnenen Antibiotikagabe zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Standorten. Während in der Innenstadt nur 88% der Late-Onset Patienten antibiotisch behandelt wurden, erhielten in Großhadern 100% der Kinder unmittelbar eine postnatale Antibiotikagabe. Die Gabe erfolgte hierbei auch ohne konkreten Infektionsverdacht, was im Abschnitt 5.3.4 diskutiert wird. Die Dauer der Gabe wurde in mit und ohne Ureaplasmenprophylaxe unterteilt, da die Kinder oft sehr lange gegen eine mögliche Ureaplasmenübertragung durch ihre betroffenen Mütter behandelt wurden. Es sollte somit die Dauer mit und ohne diese Prophylaxe überprüft werden. Des Weiteren wurde die Dauer der Antibiotikagabe in „mit und ohne Therapie einer Primärsepsis“ unterteilt, da bei einer primären, sprich einer Early-Onset Sepsis, teilweise schwer zu unterscheiden war, ob die postnatale Antibiotikagabe schon eine Sepsistherapie und nicht nur eine Prophylaxe darstellte. Jegliche Werte zur Dauer der postnatalen Antibiotikagabe ergaben eine signifikant längere Behandlung am Standort Großhadern. Genaueres kann Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Postnatale Antibiotikagabe

Parameter	Standort	Standort	p-Wert	Signifikanztest
	Innenstadt	Großhadern		
	[N=119]	[N=203]		
Postnatale Antibiotikagabe, Patientenzahl	88%	100%	<0,001	Chi-Quadrat-Test
[%,n]	105	201		
Dauer (in Tagen) der Antibiotikagabe ohne Therapie einer Primärsepsis & ohne Ureaplasmenprophylaxe	5	8	<0,001	Mann-Whitney-U-Test
[Median, Intervall]	1-19	2-15		
Dauer (in Tagen) der Antibiotikagabe mit Ureaplasmenprophylaxe	5	8	0,001	Mann-Whitney-U-Test
[Median, Intervall]	1-21	2-21		
Dauer (in Tagen) der Antibiotikagabe mit Therapie einer Primärsepsis	6	8	<0,001	Mann-Whitney-U-Test
[Median, Intervall]	2-21	3-27		
Dauer (in Tagen) der Antibiotikagabe mit Therapie einer Primärsepsis & mit Ureaplasmenprophylaxe	6	8	0,001	Mann-Whitney-U-Test
[Median, Intervall]	3-21	3-27		

Eine graphische Darstellung der postnatalen Antibiotikagabe ohne Therapie einer Primärsepsis und mit Ureaplasmenprophylaxe ist in Abbildung 7 zu sehen.

Abbildung 7: Postnatale Antibiotikagabe inklusive Ureaplasmenprophylaxe



Von allen Innenstadtpatienten, die an einer Late-Onset Sepsis erkrankten, (N=119) hatten 55% (65 Patienten) zuvor bereits eine Early-Onset Sepsis. In Großhadern waren es von 203 Patienten 119 (59%), die primär an einer Early-Onset Sepsis erkrankten, bevor sie eine Late-Onset Sepsis bekamen. Bei 45% (54 Patienten) der Innenstadt sowie bei 41% (84 Patienten) der Großhadern Patienten war bereits die erste Sepsis eine Late-Onset Sepsis. Die Anzahl der Patienten mit Early-Onset sowie mit Late-Onset Sepsis unterschied sich nicht signifikant ($p=0,484$).

Abbildung 8: Erste Sepsis als Early-bzw. Late-Onset Sepsis

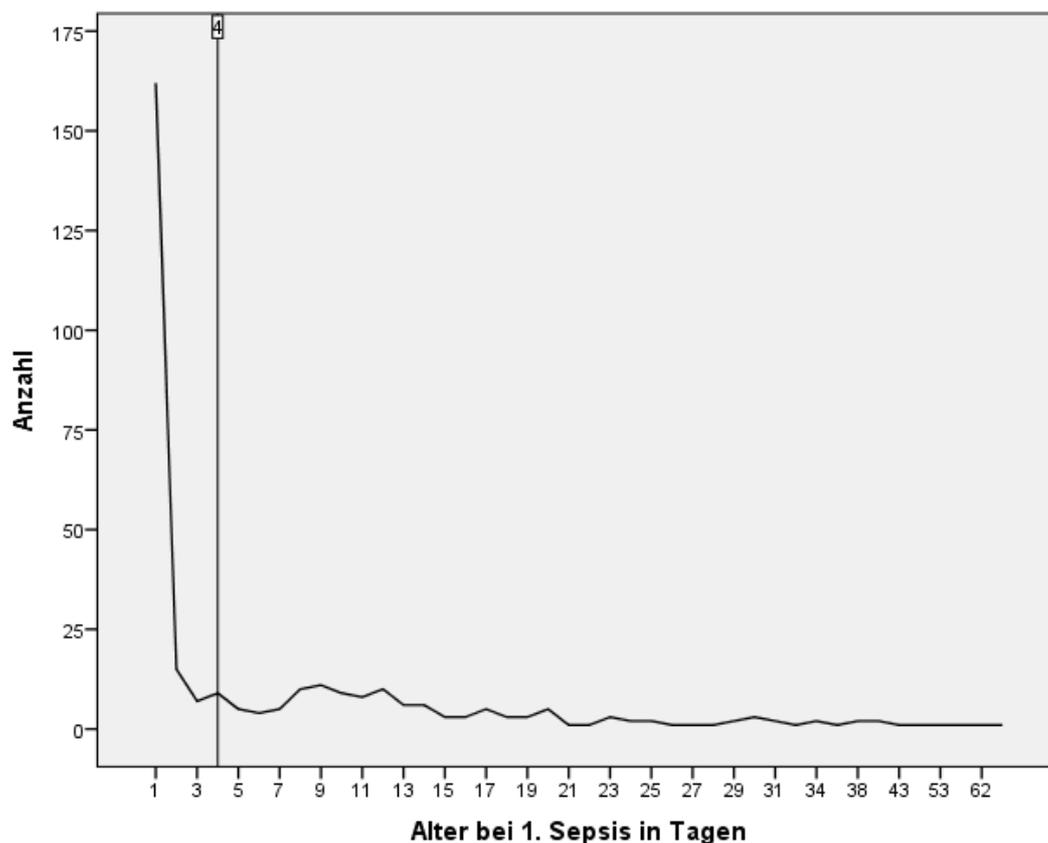
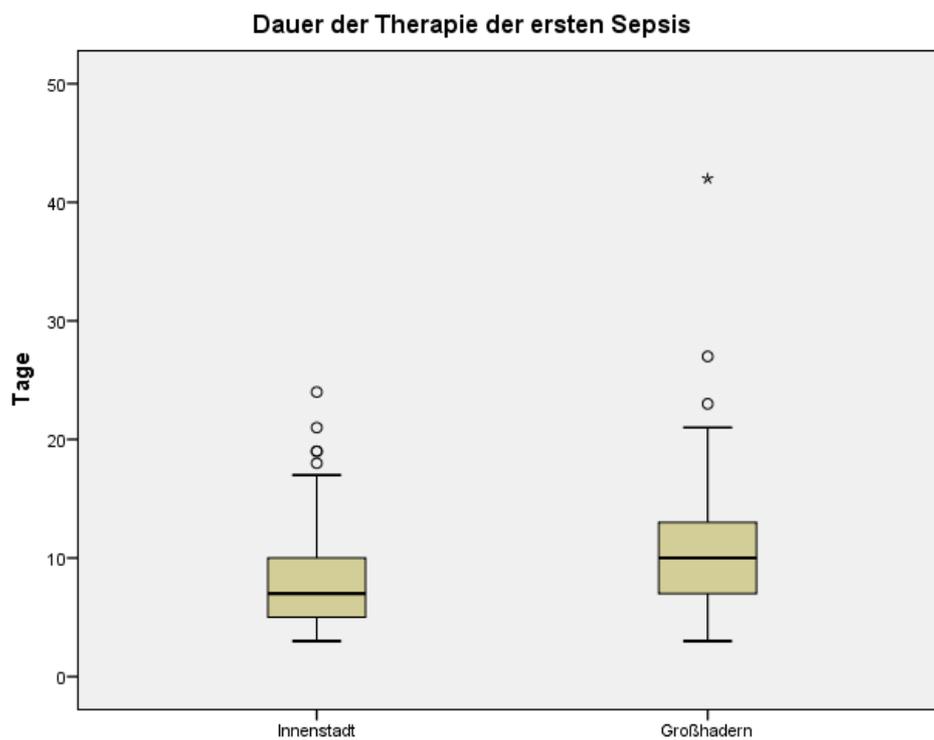


Tabelle 6 zeigt die Daten zur 1. Sepsis (EOS und LOS Patienten). Während in der Innenstadt ein Leukozyten Median von 10,8 G/L vorlag, war dieser mit 13,8 G/L in Großhadern signifikant höher ($p=0,004$). Die mediane Dauer der Therapie war mit 7 Tagen signifikant kürzer als in Großhadern mit 10 Tagen ($p<0,001$). Abbildung 9 verdeutlicht dies und gibt zudem die Perzentilen an. Weitere klinische Parameter zur ersten Sepsis zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Standorten.

Tabelle 6: 1. Sepsis (EOS und LOS)

Parameter	Standort	Standort	p-Wert	Signifikanztest
	Innenstadt [N=119]	Großhadern [N=203]		
1.Sepsis	100%	100%	-	-
Patientenanzahl [% ,n]	119	203		
Beginn der 1. Sepsis [Median, Intervall]	2. Lebensstag 1.-60. Lebensstag	1. Lebensstag 1-73 Lebensstag	0,291	Mann-Whitney- U-Test
Keimnachweis, Patientenanzahl [% ,n]	41% 49	40% 80	0,781	Chi-Quadrat- Test
CRP (mg/dl)	1,3 0,04-28	1,6 0,1-21	0,817	Mann-Whitney- U-Test
I/T-Quotient [Median, Intervall]	0,1 0,01-1,14	0,05 0,01-0,6	0,113	Mann-Whitney- U-Test
Leukozyten (G/l) [Median, Intervall]	10,8 1,1-58,1	13,8 2,4-77	0,004	Mann-Whitney- U-Test
Thrombozyten (G/l) [Median, Intervall]	206 26-751	230 31-1039	0,138	Mann-Whitney- U-Test
IL 6 (pg/ml) [Median, Intervall]	156 6,3-472000	81 3,3-101000	0,065	Mann-Whitney- U-Test
Dauer der Therapie in Tagen [Median, Intervall]	7 3-24	10 3-42	<0,001	Mann-Whitney- U-Test

Abbildung 9: Dauer der Therapie der ersten Sepsis



Bei der Auswertung der Kinder, welche als erste Sepsis eine LOS und keine EOS aufwiesen (Tabelle 7), konnten keine signifikanten Unterschiede bei den Leukozytenwerten während der Sepsis sowie bei der Dauer der Therapie mehr gezeigt werden.

Tabelle 7: Erste Sepsis (nur LOS Patienten)

Parameter	Standort Innenstadt [N=54]	Standort Großhadern [N=84]	p-Wert	Signifikanztest
1.Late-Onset Sepsis, Patientenanzahl [% ,n]	100% 54	100% 84	-	-
Beginn der 1. Late-Onset Sepsis in Lebenstagen [Median,Intervall]	13. 4.-60.	12. 4.-73.	0,732	Mann-Whitney- U-Test
Keimnachweis, Patientenanzahl [% ,n]	52% 28	57% 48	0,542	Chi-Quadrat- Test
CRP (mg/dl) [Median,Intervall]	1,2 0,04-28	2 0,1-21	0,107	Mann-Whitney- U-Test
I/T-Quotient [Median,Intervall]	0,1 0,01-0,4	0,04 0,01-0,6	0,173	Mann-Whitney- U-Test
Leukozyten (G/l) [Median,Intervall]	16,6 2,3-51	15,9 2,7-51	0,668	Mann-Whitney- U-Test
Thrombozyten (G/l) [Median,Intervall]	285,5 33-703	290 31-1039	0,537	Mann-Whitney- U-Test
IL 6 (pg/ml) [Median,Intervall]	122 6,3-279000	109,5 5,8-101000	0,712	Mann-Whitney- U-Test
Dauer der Therapie in Tagen [Median,Intervall]	7 3-24	10 3-21	0,053	Mann-Whitney- U-Test

Analog zu den Berechnungen zur ersten Sepsis wurden die Berechnungen zur zweiten (Tabelle 8) bzw. dritten (Tabelle 9) Sepsis der Kinder durchgeführt. Bei der zweiten Sepsis zeigte sich diesmal bei den Innenstadt Patienten ein signifikant höherer Leukozytenwert mit einem Median von 18,5 G/L gegenüber 15,8 G/L am Standort Großhadern ($p=0,016$). Weitere Werte waren hier nicht signifikant.

Eine dritte Sepsis wiesen 29% der Late-Onset Sepsis Patienten des Standorts Innenstadt auf, während es in Großhadern mit nur 17% signifikant weniger waren. Der Beginn dieser dritten Sepsis lag in der Innenstadt am 28. Lebenstag (Median), während er in Großhadern im Median am 38. Lebenstag war ($p=0,034$). Die Leukozytenwerte waren in der Innenstadt wiederum mit 15,8 G/L (Median) und einem p-Wert von 0,014 signifikant höher als in Großhadern mit 10,1 G/L im Median.

Tabelle 8: Zweite Sepsis

Parameter	Standort	Standort	p-Wert	Signifikanztest
	Innenstadt [N=119]	Großhadern [N=203]		
2.Sepsis, Patientenanzahl [% ,n]	72% 86	70% 143	0,727	Chi-Quadrat-Test
Beginn der 2. Sepsis, Lebenstag [Median, Intervall]	17. 5.-122.	18. 4.-97.	0,426	Mann-Whitney-U-Test
Keimnachweis [% ,n]	50% 42	56% 77	0,401	Chi-Quadrat-Test
CRP (mg/dl) [Median, Intervall]	1,2 0,1-32	1,2 0,1-21	0,955	Mann-Whitney-U-Test
I/T-Quotient [Median, Intervall]	0,07 0,01-0,5	0,03 0,01-0,5	0,054	Mann-Whitney-U-Test
Leukozyten (G/l) [Median, Intervall]	18,5 3,8 -75	15,8 2-46	0,016	Mann-Whitney-U-Test
Thrombozyten (G/l) [Median, Intervall]	338 42-1450	304 34-917	0,727	Mann-Whitney-U-Test
IL 6 (pg/ml) [Median, Intervall]	64 4,5-68970	58,4 3,8-396000	0,836	Mann-Whitney-U-Test
Dauer der Therapie in Tagen [Median, Intervall]	7 3-23	9 2-42	0,055	Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 9: Dritte Sepsis

Parameter	Standort	Standort	p-Wert	Signifikanztest
	Innenstadt [N=119]	Großhadern [N=203]		
3.Sepsis, Patientenanzahl [% ,n]	29% 35	17% 34	0,008	Chi-Quadrat-Test
Beginn der 3. Sepsis, Lebensstag [Median, Intervall]	28. 15.-117.	38. 16.-111.	0,034	Mann-Whitney-U-Test
Keimnachweis [% ,n]	50% 17	44% 15	0,627	Chi-Quadrat-Test
CRP (mg/dl) [Median, Intervall]	1,4 0,1-29	1,1 0,1-24	0,297	Mann-Whitney-U-Test
I/T-Quotient [Median, Intervall]	0,1 0,01-0,4	0,09 0,02-0,4	0,778	Mann-Whitney-U-Test
Leukozyten (G/l) [Median, Intervall]	15,8 2,7-45	10,1 3,5-20	0,014	Mann-Whitney-U-Test
Thrombozyten (G/l) [Median, Intervall]	378 83-877	340 74-597	0,370	Mann-Whitney-U-Test
IL 6 (pg/ml) [Median, Intervall]	37 3,6-87270	56,4 7,6-1637	0,520	Mann-Whitney-U-Test
Dauer der Therapie in Tagen [Median, Intervall]	8 3-18	8 3-16	0,735	Mann-Whitney-U-Test

4.1.2 Epidemiologie des Erregerspektrums

Als häufigste Erreger der Late-Onset Sepsen konnten am Standort Innenstadt und Großhadern stets die Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS) nachgewiesen werden (Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12). Bei der ersten Sepsis konnten in der Innenstadt bei 16% der Patienten (n=19, N=119) CoNS als Auslöser der Sepsis identifiziert werden, in Großhadern war dies bei 19% (n=39, N=203) der Patienten der Fall. Bei den Patienten mit zweiter Sepsis ließ sich am Standort Innenstadt in 23% der Fälle (n=20, N=86) CoNS nachweisen, am Standort Großhadern in 21% der Fälle (n=30, N=143). Auch die dritte Sepsis wurde in der Innenstadt zu 17% (n=6, N=35), in Großhadern zu 18% (n=6; N=34) von Koagulase-negativen Staphylokokken verursacht.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Häufigkeiten des Nachweis der CoNS konnte in keinem der drei Fälle zwischen den Standorten gefunden werden (p=0,464 Chi-Quadrat Test bzw. p=0,695 Chi-Quadrat Test bzw. p=0,249 Exakter Test nach Fisher).

Abbildung 10: Erregernachweis 1. Sepsis

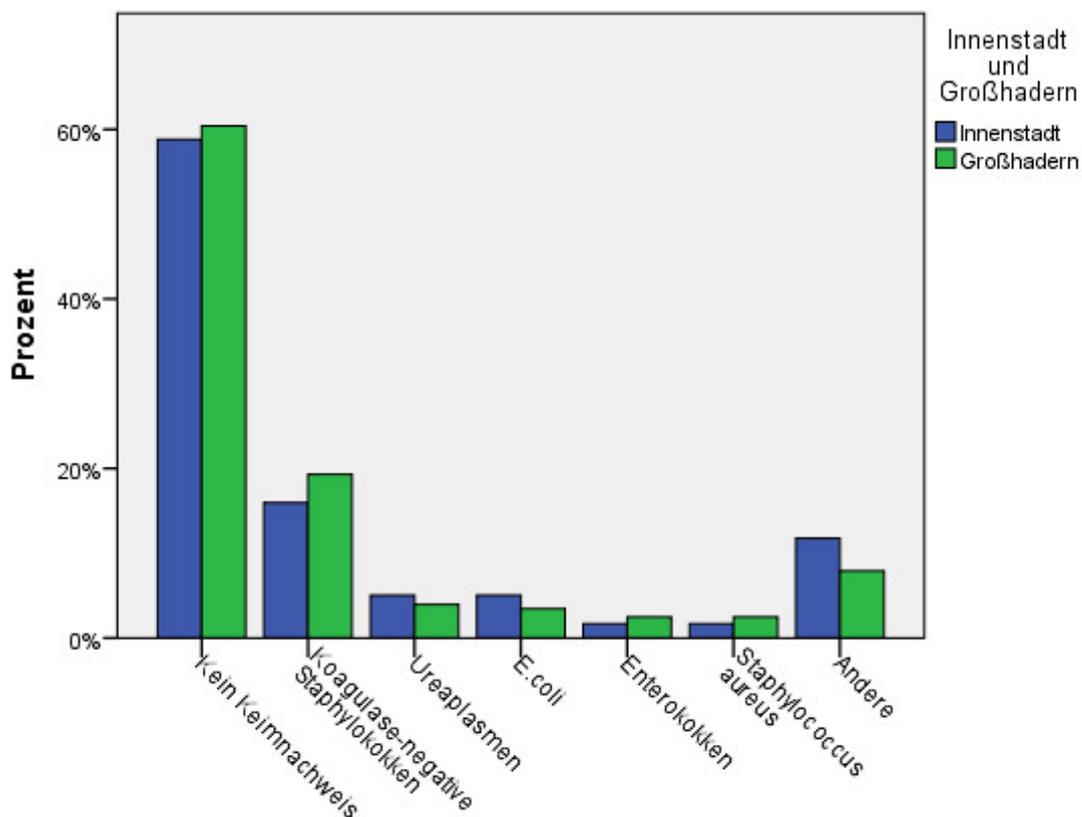


Abbildung 11: Erregernachweis 2. Sepsis

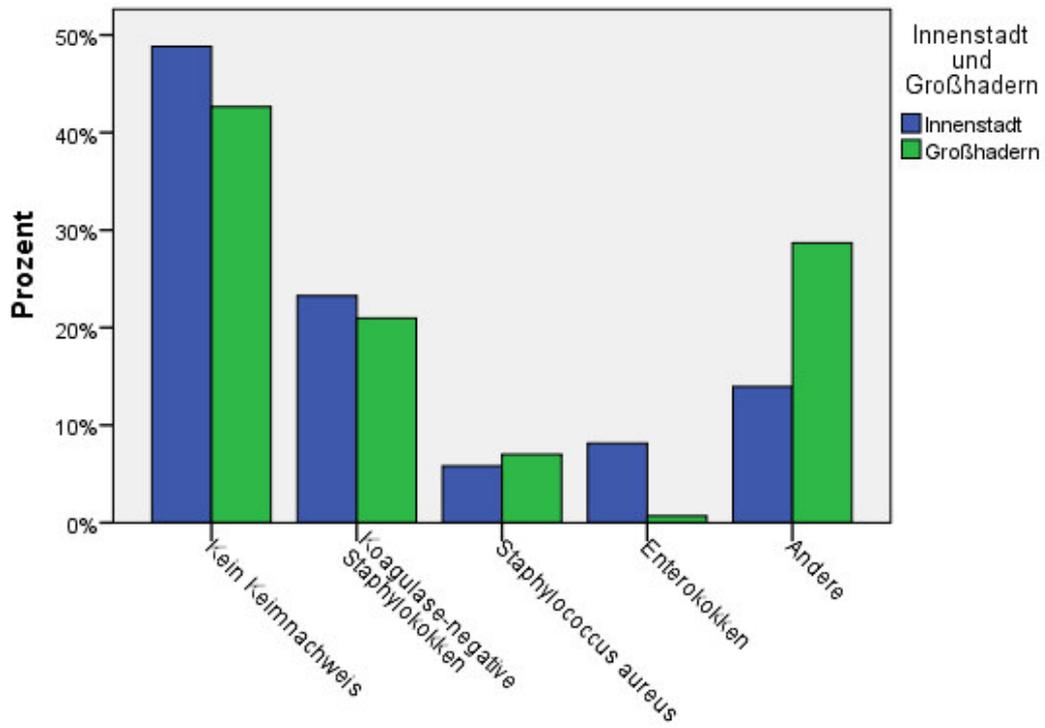
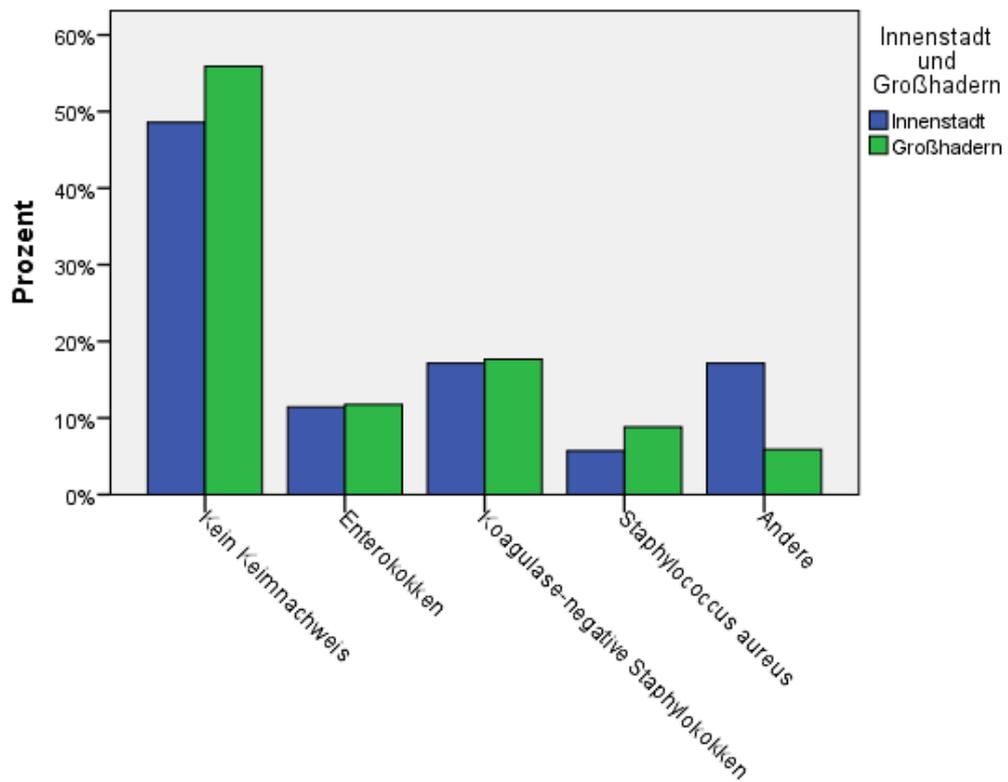


Abbildung 12: Erregernachweis 3. Sepsis



Als Probenmaterial für den Erregernachweis konnte bei der 1. Sepsis am häufigsten die Blutkultur verwendet werden (Abbildung 13). Bei der zweiten sowie bei der dritten Sepsis gelang der Nachweis am häufigsten am Trachealsekret (Abbildung 14, Abbildung 15), Blutkulturen erbrachten hier keinen Erregernachweis. Als Erreger einer Sepsis kann lediglich ein Keimnachweis aus einem per se sterilen Material wie dem Blut gelten. Nachgewiesene Erreger aus Trachealsekreten oder Mageninhalten wurden in der Praxis stets in Verbindung mit der klinischen Präsentation der Frühgeborenen bei Infektionsverdacht gesehen. Wie unter 3.1 aufgeführt wurden äquivalent zu geltenden NEO-KISS Definitionen auch Patienten ohne Erregernachweis aus Blutkulturen bei klinischen Zeichen einer Sepsis unter der Diagnose Late-Onset Sepsis geführt.

Abbildung 13: Material für mikrobiologische Untersuchungen 1. Sepsis

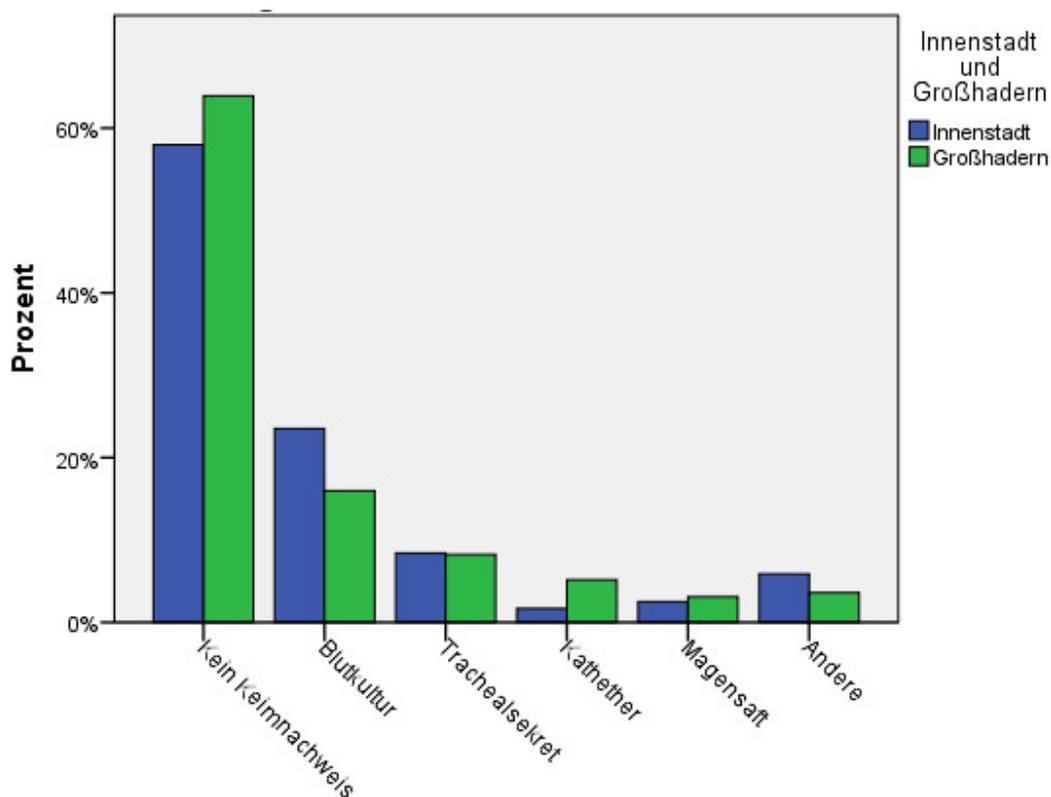


Abbildung 14: Material für mikrobiologische Untersuchungen 2. Sepsis

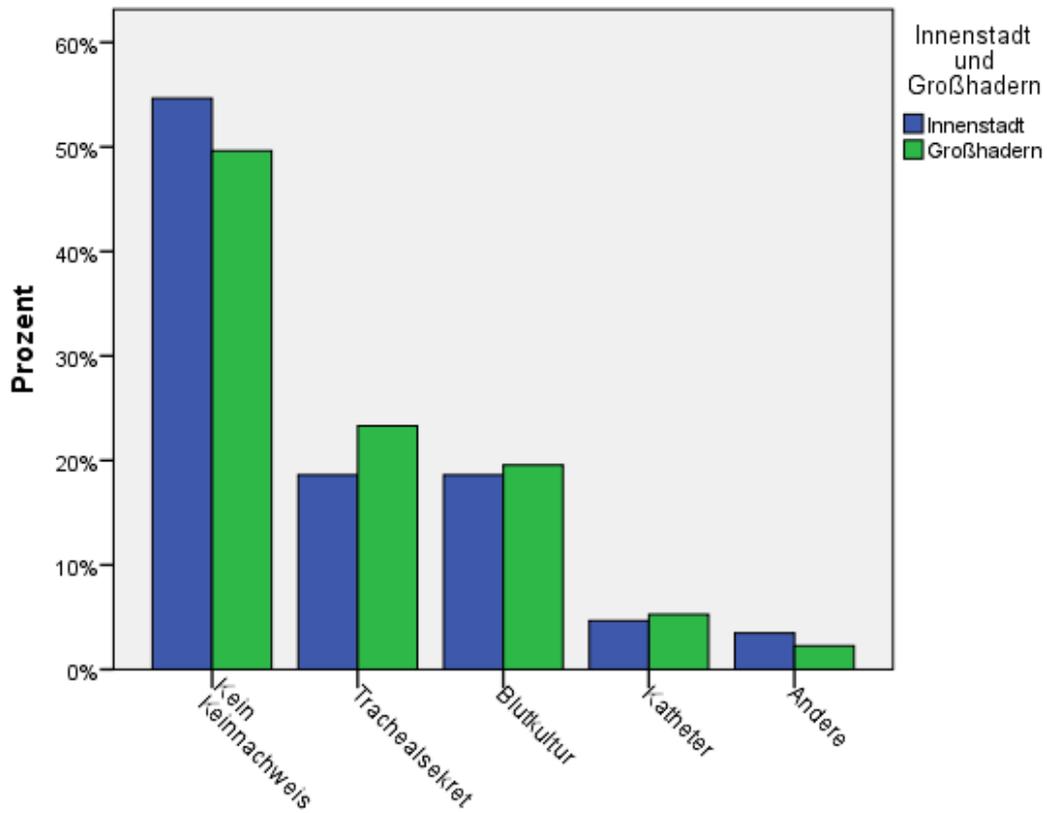
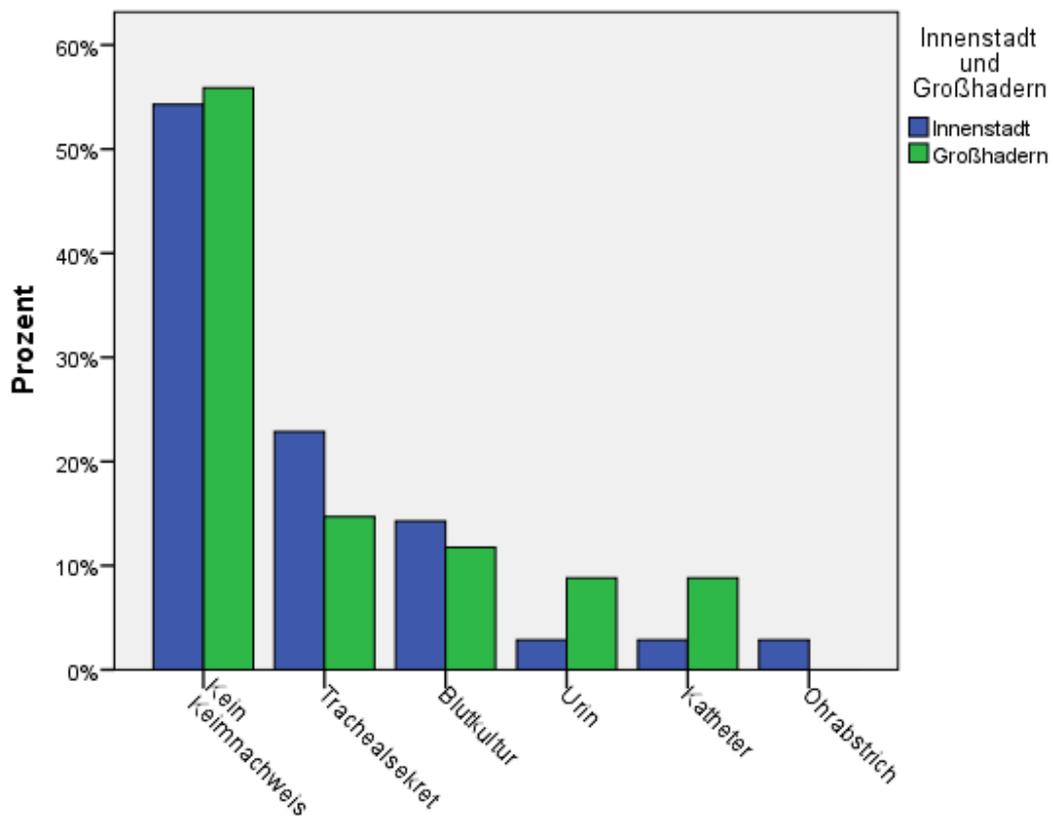


Abbildung 15: Material für mikrobiologische Untersuchungen 3. Sepsis



4.1.3 Unterschiede zwischen den Zeiträumen 2005 bis 2009 und 2010 bis 2015

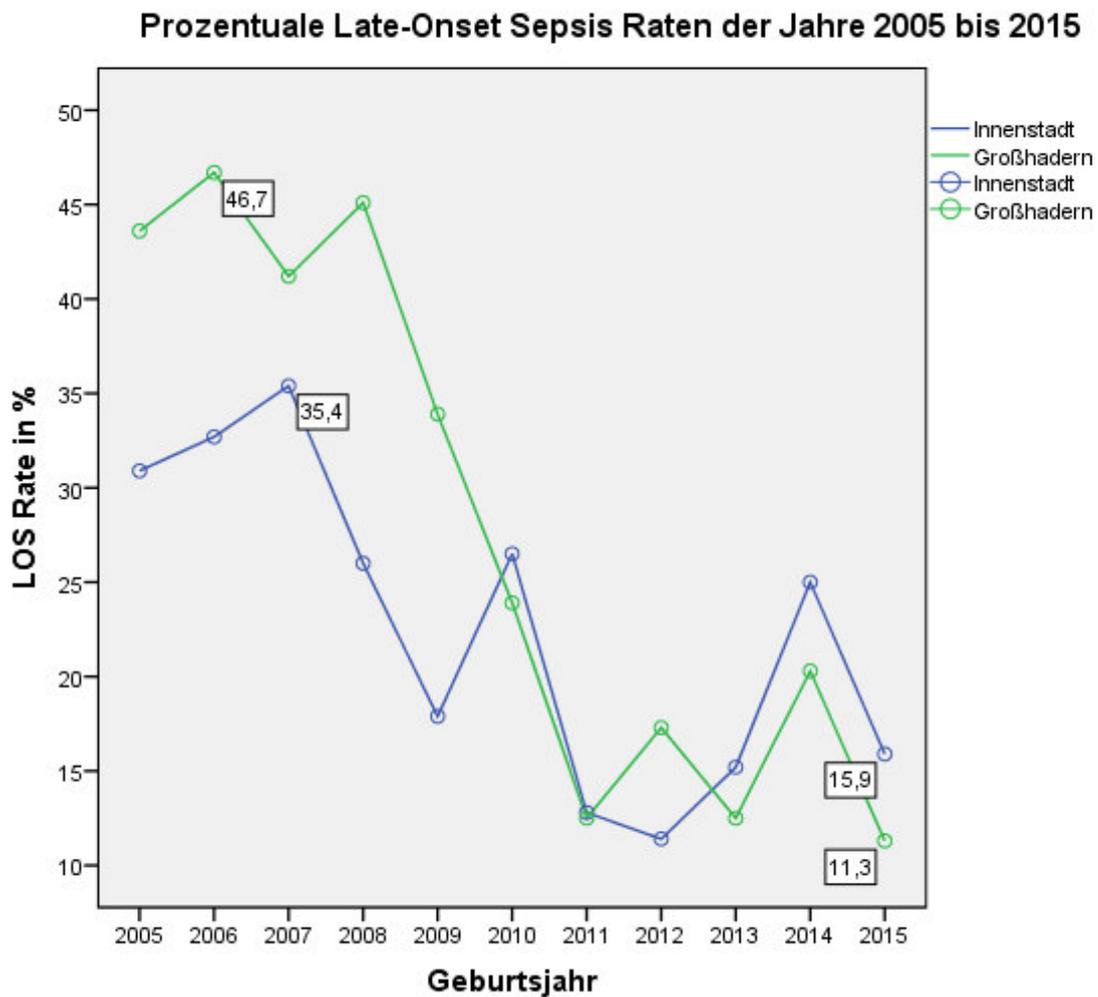


Abbildung 16: Häufigkeit des Auftretens einer Late-Onset Sepsis von 2005 bis 2015 in Prozent des Gesamtkollektivs pro Kalenderjahr

Die Abbildung zeigt die Häufigkeit des Auftretens einer Late-Onset Sepsis in Prozent des Gesamtkollektivs pro Jahr. Es wurden hierbei die jeweiligen Jahre nach Standorten getrennt untersucht. Da die Patientenzahlen pro Jahr variierten, wurde jeweils der prozentuale Anteil der Patienten mit Late-Onset Sepsis am Jahreskollektiv des jeweiligen Standorts in der Abbildung aufgeführt. Es wird deutlich, dass die Anzahl der LOS Patienten über die Jahre an den beiden Standorten trotz Schwankungen stark abgenommen hat. Aufgrund dieser Erkenntnis wurden einige wichtige Parameter der beiden Standorte hinsichtlich Unterschiede zwischen den Zeiträumen 2005 bis 2009 (Zeitraum A)

und 2010 bis 2015 (Zeitraum B) untersucht. Tabelle 10 zeigt die Unterschiede am Standort Innenstadt. Die Humanmilchgabe konnte über die Jahre von 63% auf 77% der Patienten erhöht werden. Dies war zwar statistisch nicht signifikant ($p=0,113$), zeigt jedoch eine positive Tendenz. Die Dauer der intratrachealen Beatmung sank vom Zeitraum A zum Zeitraum B im Median um 3 Tage ($p=0,435$). Ebenso sank die Dauer der postnatalen Antibiotikagabe signifikant von 6 auf 5 Tage (Mediane).

Am Standort Großhadern wurden von 2005 bis 2009 im Median 91 Kinder (66%) mit Humanmilch ernährt. Im Zeitraum 2010 bis 2015 waren es schon 89% der Late-Onset Sepsis Patienten. Dieser Unterschied zeigte sich mit einem p-Wert von 0,001 als statistisch signifikant. Die Dauer der intratrachealen Beatmung nahm vom Zeitraum A zum Zeitraum B nicht signifikant um einen Tag ab. Die Abnahme der postnatalen Antibiotikagabe von 8 auf 7 Tagen (Mediane) ergab einen signifikanten Unterschied ($p=0,001$).

Tabelle 10: Unterschiede 2005-2009 sowie 2010-2015 am Standort Innenstadt

Parameter	Zeitraum	<u>Standort</u> <u>Innenstadt</u>	p-Wert	Signifikanztest
Humanmilchgabe	2005-2009	63% n=45 N=71	0,113	Chi-Quadrat Test
	2010-2015	77% n=37 N=48		
Dauer der intratrachealen Beatmung [Median, Intervall]	2005-2009	21 Tage 2-71 Tage	0,435	Mann-Whitney- U-Test
	2010-2015	18 Tage 1-71 Tage		
Postnatale Antibiotikagabe mit Ureaplasmenprophylaxe [Median, Intervall]	2005-2009	6 Tage 1-21 Tage	0,027	Mann-Whitney- U-Test
	2010-2015	5 Tage 2-20 Tage		

Tabelle 11: Unterschiede 2005-2009 sowie 2010-2015 am Standort Großhadern

Parameter	Zeitraum	<u>Standort</u> <u>Großhadern</u> N=203	p-Wert	Signifikanztest
Humanmilchgabe	2005-2009	66% n= 91 N=138	0,001	Chi-Quadrat- Test
	2010-2015	89% n=57 N= 64		
Dauer der intratrachealen Beatmung [Median, Intervall]	2005-2009	16 Tage 1-61 Tage	0,819	Mann-Whitney- U-Test
	2010-2015	15 Tage 1-91 Tage		
Postnatale Antibiotikagabe mit Ureaplasmenprophylaxe [Median, Intervall]	2005-2009	8 Tage 3-21 Tage	0,001	Mann-Whitney- U-Test
	2010-2015	7 Tage 2-21 Tage		

4.2 Logistische Regression

In die Regressionsanalyse konnten insgesamt 1060 Patienten einbezogen werden, von denen 294 (28%) an einer Late-Onset Sepsis erkrankt waren. Da die beiden Gruppen Late-Onset Sepsis bzw. keine Late-Onset Sepsis unterschiedlich groß waren, wurde in der Analyse der Trennwert für die Wahrscheinlichkeit an einer Late-Onset Sepsis auf 0,3 (30%) festgelegt. Dies bedeutet, dass ab einer vorhergesagten Wahrscheinlichkeit von 0,3 das Eintreten einer Late-Onset Sepsis prognostiziert wird. Bei einer Wahrscheinlichkeit unter 0,3 wird die Prognose keine Sepsis festgelegt. Die Änderung des Trennwerts führt zu einer höheren Wahrscheinlichkeit, das Eintreten der Late-Onset Sepsis richtig vorauszusagen, um so quasi ein Frühwarnmodell etablieren zu können.

Durch die Änderung des Trennwerts erreichte die Regressionsanalyse einen Gesamtvorhersagewert von 72,2% mit 68,4% richtig vorhergesagtem Eintreten einer Late-Onset Sepsis.

Das Modell war insgesamt signifikant ($p < 0,001$). Im finalen Modell verblieben nach Variableneinschluss mithilfe von Rückwärtselimination (Wald) die Werte „Geburtsjahr“, „Differenz des realen vom errechneten Geburtstermin“, „Geburtsgewicht“ und Klinik (Innenstadt vs. GH), wobei der Klinikstandort wie unten beschrieben keinen signifikanten Faktor darstellte. Dagegen wurden Geschlecht, Alter, Geburtslänge, der Nabelschnur-pH bei Geburt sowie das Vorliegen einer Mehrlingsgeburt im Rahmen der Variablenselektion eliminiert.

Das Risiko an einer Late-Onset Sepsis zu erkranken war bei Frühgeborenen mit einem Geburtsjahr ab dem Jahre 2010 gegenüber Frühgeborenen mit Geburtsjahr 2005 bis 2009 um 66% verringert ($p < 0,001$; Odds Ratio: 0,343; 95% Konfidenzintervall: 0,252-0,467). Pro Tag, den die Kinder vor dem errechneten Geburtsdatum auf die Welt kamen, stieg das Risiko einer Late-Onset Sepsis um 3,4% an ($p < 0,001$; Odds Ratio= 1,034; 95% Konfidenzintervall 1,019-1,049). Stieg das Geburtsgewicht um 100g, nahm das relative Risiko einer LOS um 15% ab ($p < 0,001$; Odds Ratio= 0,849; 95% Konfidenzintervall 0,781-0,922). Im Vergleich der Kliniken konnte kein signifikanter Effekt zum 5%-Niveau gefunden werden, allerdings war das Risiko in Großhadern tendenziell um 32,4% höher ($p = 0,074$; Odds Ratio 1,324; Konfidenzintervall 0,973-1,800).

Das R-Quadrat nach Nagelkerke nimmt in dieser Regressionsanalyse einen Wert von 0,265 an, was einem starken Effekt entspricht[111].

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Diese Studie zu Risikofaktoren der Late-Onset Sepsis bei Frühgeborenen berücksichtigt besonders den Erkrankungszeitpunkt, vergleicht Ergebnisse zweier neonatologischer Klinikstandorte und untersucht ausgewählte klinische Parameter während einer Sepsis. In einer logistischen Regressionsanalyse wurde der Einfluss der Basisdaten der Frühgeborenen auf das Auftreten einer Late-Onset Sepsis ermittelt. Für die Studie wurden Patientendaten aus dem Klinikum der Universität München Standort Innenstadt und Großhadern retrospektiv analysiert. Während am Standort Großhadern 29% der Kinder an einer Late-Onset Sepsis erkrankten, waren es in der Innenstadt mit 23% signifikant weniger. Am Standort Großhadern wurden signifikant mehr Kinder bereits im Kreißsaal intubiert und wurden insgesamt länger beatmet. Beide Standorte zeigten einen erfreulichen Anstieg des prozentualen Anteils der Humanmilchgabe (inklusive Donormilch) über den untersuchten Zeitraum, am Standort Innenstadt wurden insgesamt 69% der Patienten und in Großhadern 73% der Patienten mit Humanmilch ernährt. Insgesamt spielten zentrale Katheter als Risikofaktoren an beiden Standorten eine große Rolle.

Als weiterer Faktor, der eine Late-Onset Sepsis begünstigt, wurde die postnatale Antibiotikagabe untersucht. Hierbei zeigte sich, dass am Standort Großhadern 100%, in der Innenstadt hingegen 88% der Kinder postnatal Antibiotika verabreicht bekamen. 55% der Innenstadt Patienten und 42% der Patienten aus Großhadern waren primär an einer Early-Onset Sepsis erkrankt, bevor sie sekundär eine Late-Onset Sepsis hatten.

Kongruent zur Fachliteratur waren an beiden Standorten zu jedem Zeitpunkt Koagulase-negative Staphylokokken die häufigsten Erreger der Late-Onset Sepsis. Am häufigsten gelang der Nachweis aus der Blutkultur, beziehungsweise aus dem Trachealsekret.

Des Weiteren wurden Unterschiede zwischen den Zeiträumen 2005 bis 2009 (Zeitraum A) und 2010 bis 2015 (Zeitraum B) herausgearbeitet. Hierbei zeigte sich, dass die Häufigkeit des Auftretens einer LOS trotz Schwankungen stark über die Zeit abgenommen hat, weshalb der Rückgang verschiedener

Risikofaktoren statistisch untersucht wurde. An beiden Standorten nahm die Humanmilchgabe über die Zeit stark zu, in Großhadern war dies mit einer Zunahme von 66% auf 89% statistisch hoch signifikant. An beiden Standorten konnte die Dauer der intratrachealen Beatmung verringert werden. Dasselbe trifft auf die postnatale Antibiotikagabe zu, welche in beiden Kliniken von Zeitraum A zu Zeitraum B sogar signifikant abnahm.

Das abschließende Modell der logistischen Regression zeigte, dass bei diesem Kollektiv vor allem die Parameter „Geburtsjahr“, „Differenz des realen vom errechneten Geburtstermin“ und „Geburtsgewicht“ einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Late-Onset Sepsis hatte.

5.2 Diskussion der Methoden

Das Patientenkollektiv dieser Studie umfasst alle Patienten, die zwischen dem 01.01.2005 und 31.12.2015 auf den neonatologischen Intensivstationen der Universität München behandelt wurden und bei Geburt ein Gestationsalter unter 32 Wochen sowie ein Geburtsgewicht unter 1500g aufwiesen. Durch das Einbeziehen beider Standorte der neonatologischen Versorgung kam ein entsprechend großes Patientenkollektiv mit 1222 Kindern zustande. Während für den Standortvergleich 322 Patienten mit Late-Onset Sepsis identifiziert werden konnten, wurden für die Berechnung der Einflussfaktoren der Basisdaten auf das Auftreten einer Spätinfektion 1060 Kinder eingeschlossen.

Die Studienart einer retrospektiven Analyse führte hierbei dazu, dass die teilweise lückenhafte Dokumentation von Patientendaten zu einem Ausschluss jener Patienten führen musste. Die Daten wurden primär über die Neonatologie Programme „NeoLink2000“ sowie dem neonatalen Informationssystem zur Qualitätssicherung „NiQ“ entnommen und sekundär mit Informationen aus Arztbriefen und Laborergebnissen ergänzt.

Hieraus ergab sich auch die Auswahl der Patienten mit Late-Onset Sepsis. Jene Frühgeborene, die in den Programmen als LOS Patienten aufgeführt waren, wurden in die Fall-Gruppe aufgenommen. Die Vergabe dieser Diagnose unterlag den jeweils behandelnden Ärzten, wobei diese auch aufgrund von klinischer Präsentation des Patienten und Erfahrung des behandelnden Arztes

vergeben wurde. In diese Studie sind somit auch Kinder eingeschlossen, die laut dem Modell zur Diagnose einer neonatalen Sepsis nach Zea-Vera et al. nicht unter einer gesicherten, sondern unter einer wahrscheinlichen Sepsis litten [45], da sie keine gesicherte positive Blutkultur hatten. Die schwierige Diagnose der LOS bei Frühgeborenen und der oft schwere Verlauf der Krankheit zeigen die Wichtigkeit einer frühzeitigen Behandlung, welche auch bei ausstehender Blutkultur mittels kalkulierter antibiotischer Therapie eingeleitet werden muss [112]. Die Diagnose Late-Onset Sepsis wurde für das Patientenkollektiv dieser Arbeit somit aus einer Kombination aus klinischer Manifestation, mikrobiologischen Ergebnissen sowie Laborparametern gestellt. Für die statistische Auswertung wurde kein Unterschied zwischen Patienten mit kulturell gesicherter Sepsis und klinischer Diagnose gemacht. Für die Zukunft ist eine Optimierung der Dateneingabe in die neonatalen Informationssysteme auf Station anzustreben. Hierbei sollte vor allem auf eine einheitliche Definition der neonatalen Sepsis in der jeweiligen Klinik geachtet werden.

Die genaue Definition einer Late-Onset Sepsis fällt jedoch auch in der Literatur unterschiedlich aus. So variiert der Erkrankungsbeginn je nach Veröffentlichung zwischen 48h und 6 Tagen nach der Geburt [8, 113-115]. Eine Metaanalyse von Dong et al. zeigte jedoch, dass der Beginn einer Late-Onset Sepsis im Großteil der Literatur nach 72h postpartum festgesetzt wird [7], sodass auch in dieser Arbeit kongruent zur Handhabung der Standorte Innenstadt und Großhadern eine neonatale Infektion ab Lebenstag vier als Late-Onset Sepsis definiert wurde.

Die erhobenen Parameter des Patientenkollektivs enthalten einen Großteil der in der Literatur bekannten und als signifikant bezeichneten Risikofaktoren, wie Parameter zur Beatmung, Ernährung, Daten zur Katheterisierung und die postnatale kalkulierte Antibiotikagabe der Neugeborenen [26, 28, 39, 41]. Zusätzlich wurde besonderes Augenmerk auf das Erregerspektrum sowie Laborparameter während der Sepsis gelegt und die Therapiedauer ermittelt. In Folgestudien könnten noch weitere Risikofaktoren, wie zum Beispiel der Zusammenhang zwischen Late-Onset Sepsis und relevanten Komorbiditäten der Frühgeborenen untersucht werden.

Während die Patienten für einen Teil der statistischen Auswertung zu einem Kollektiv zusammengefasst wurden, wurden in einer deskriptiven Erhebung die

Standorte der neonatalen Intensivstationen Innenstadt und Großhadern miteinander verglichen. Am Campus Großhadern werden durchschnittlich 100 Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g jährlich behandelt. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der Behandlung von Risikopatienten, auch wird eine Lungenersatztherapie mittels ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung) angeboten. Der Standort Innenstadt weist weniger Intensivbetten auf und es werden jährlich durchschnittlich halb so viele Patienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500g wie in Großhadern behandelt.

Multiple Länder haben inzwischen nationale Datenbanken zu neonatalen Infektionen etabliert [16, 78, 113, 116, 117]. Meist werden hierbei die unterschiedlichen Zentren zu einem großen Patientenkollektiv zusammengeführt. Die in dieser Studie durchgeführte deskriptive Statistik mit Vergleich zweier Standorte derselben Universitätsklinik ist nach unserem Erkenntnisstand weitestgehend einzigartig. Der Vergleich der Risikofaktoren und Parametern zur Late-Onset Sepsis zwischen den beiden Standorten erfolgte hierbei zum besseren Verständnis oben genannter Parameter in unterschiedlicher Umgebung. Des Weiteren kann durch diese Studie die interne Qualität der Stationen weiter gesichert werden.

Durch die retrospektive Erhebung der Daten von zwei Standorten mit neonatologischen Intensivstationen über eine große Zeitspanne von insgesamt 11 Jahren konnten neben den 322 LOS Patienten für die deskriptive Statistik insgesamt 1060 für die logistische Regression einbezogen werden. Die Regressionsanalyse war durch die hohe Fallzahl statistisch mit einem p-Wert < 0,001 hoch signifikant und konnte einen starken Effekt erzielen. Um diese Zusammenhänge jedoch noch genauer erfassen zu können, würde sich für die Zukunft eine prospektive Klinikstudie empfehlen.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Standortvergleich

Häufigkeit der Late-Onset Sepsis

Das Gesamtkollektiv der Frühgeborenen setzt sich aus insgesamt 1222 Kindern zusammen, von denen 510 Kinder (42%) in der Neonatologie am Standort Innenstadt und 712 Kinder (58%) am Standort Großhadern behandelt wurden. Die Häufigkeit der Late-Onset Sepsis lag hierbei am Standort Innenstadt mit 23% signifikant niedriger als am Standort Großhadern mit 29%. Das Risiko der LOS liegt in der Literatur bei Frühgeborenen mit Geburtsgewicht unter 1500g zwischen 15% bis 28% [6, 8-10]. Das Risiko verhält sich hierbei umgekehrt proportional zum Geburtsgewicht und Gestationsalter [8, 11]. Dementsprechend ist die prozentuale Häufigkeit einer Late-Onset Sepsis an beiden Standorten mit Werten aus der Literatur vereinbar. Zudem gilt zu beachten, dass die oben genannten Fälle das kumulierte Ergebnis der Jahre 2005 bis 2015 sind. Über die Jahre sind die Häufigkeiten der Late-Onset Sepsis deutlich gesunken, was in den Abschnitten 5.3.4 Erkrankungsbeginn sowie 5.3.5 Einfluss der Basisdaten auf das Auftreten einer Late-Onset Sepsis noch weiter diskutiert wird.

Das vergleichsweise höhere Risiko einer Late-Onset Sepsis am Standort Großhadern liegt vermutlich daran, dass hier aufgrund der höheren Anzahl an Intensivbetten mehr Patienten behandelt werden können. Insgesamt unterscheiden sich zudem die Vorgehensweisen der beiden Standorte hinsichtlich der Versorgung, was sich zum Beispiel durch Unterschiede der Intubationsrate sowie der Dauer der direkt postnatal gegebenen Antibiotikagabe zeigt, welche auch in der Literatur als ausgewiesener Risikofaktor gilt [40].

5.3.2 Kindliche Parameter

Basisdaten

Bei der Betrachtung der Basisdaten wie Geschlecht, Geburtsgewicht, Geburtslänge, Reifealter sowie der Differenz zwischen errechnetem und realem Geburtstermin zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den

Standorten. Insgesamt waren an beiden Standorten Frühgeborene männlichen Geschlechts häufiger an einer LOS erkrankt. An beiden Standorten war das Gestationsalter der Kinder im Median 26+3 Wochen, das Geburtsgewicht lag am Standort Innenstadt im Median bei 749g, in Großhadern hingegen bei 770g. Dass ein niedriges Gestationsalter sowie ein geringeres Geburtsgewicht in der Literatur als Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Late-Onset Sepsis gilt, passt dementsprechend zu unseren Ergebnissen [12, 28, 29]. In einer Übersichtsarbeit von Wynn et al. wird zudem das männliche Geschlecht als Risikofaktor genannt [31], was die höhere Rate an erkrankten männlichen Frühgeborenen erklären kann.

Erstversorgung

Im Rahmen der Berechnungen zur Erstversorgung der Frühgeborenen wurden die APGAR Werte zum Zeitpunkt Minute 1, 5 und 10 sowie der Nabelschnurarterien-pH und der –Base Excess untersucht. Der APGAR Wert ist ein Punkteschema zur standardisierten Beurteilung des klinischen Zustands von Neugeborenen. Hierbei werden 0 bis 2 Punkte für die Kriterien Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen und Reflexe vergeben. Der APGAR-Wert ist bei Frühgeborenen jedoch nur eingeschränkt nutzbar, da oben genannte Kriterien des Scores vom Gestationsalter abhängig sind [118]. Reflexe und Atmung können bei Kindern aufgrund der Frühgeburtlichkeit eingeschränkt sein, ohne dass dies einen Krankheitswert aufweist. Es besteht somit eine Proportionalität zwischen Geburtsgewicht und APGAR-Wert [119]. Die Mediane der APGAR-Werte ergaben an beiden Standorten den Wert 6 bei Minute 1, den Wert 9 bei Minute 5 und den Wert 10 bei Minute 10. Laut Bartman et al. deutet ein 5-Minuten APGAR-Wert kleiner 5 auf eine erhöhte Mortalität bei extrem unreifen Frühgeborenen hin [120]. Mit einem medianen Wert von 9 lag das hier untersuchte Kollektiv deutlich höher. Die medianen Werte der untersuchten Frühgeborenen scheinen trotz niedrigem Gestationsalter relativ gut zu sein. Hierbei gilt jedoch auch zu beachten, dass die Erhebung und Dokumentation des APGAR-Scores durch den behandelnden Arzt meist erst nach einer oft intensiven Erstversorgung des Neugeborenen erhoben wird und deshalb stets mit verzerrten Werten gerechnet werden muss.

Beatmung

Mechanische Ventilation der Frühgeborenen erhöht bekanntermaßen das Risiko einer Late-Onset Sepsis [16]. Fast alle Patienten unserer Studie mussten im Laufe ihrer Behandlung beatmet werden, wobei am Standort Großhadern signifikant mehr Kinder intubiert wurden. Auch lag der Median des Alters bei Ende der Beatmung bei den Großhadernpatienten deutlich höher. Da das Risiko einer Infektion mit Länge der invasiven Beatmung ansteigt [16, 31, 37], sollte eine Reduktion der Beatmungsdauer angestrebt werden.

Ernährung

Bezüglich des Risikofaktors Ernährung wurde die (teil)parenterale Ernährung sowie die Humanmilchgabe an beiden Standorten untersucht. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Standorten. Sowohl in der Innenstadt als auch in Großhadern wurden fast alle (98% bzw. 96%) erkrankten Kinder (teil)parenteral ernährt, wobei parenterale Ernährung einen Risikofaktor für LOS darstellt [31]. In einer Studie von Kung et al. wurde ein sechsfach höheres LOS Risiko für parenteral ernährte Kinder festgestellt [39]. Auch Sohn et al. konnte ein 5,7-fach erhöhtes Risiko für nosokomiale Infektionen bei (teil)parenteral ernährten Kindern feststellen [37]. Frühzeitige (teil)parenterale Ernährung ist für kritisch kranke Frühgeborene jedoch ein essentieller Baustein der Therapie, welche Kalorienzufuhr und Gewichtszunahme ermöglicht [121, 122]. Als Gründe für den Zusammenhang zwischen parenteraler Ernährung und Late-Onset kommt eine mögliche Schädigung der intestinalen Schleimhautbarrieren mit bakterieller Translokation in Frage [123]. Auch scheint eine längere parenterale Ernährung das Immunsystem der Frühgeborenen zu schädigen [124]. Deshalb ist stets eine teilparenterale Ernährung anzustreben, welche dieses Risiko senkt.

Der über die Jahre ansteigende prozentuale Anteil an Kindern, die mit Humanmilch ernährt werden konnten, zeigt eine erfreuliche Tendenz, da Humanmilchgabe die Inzidenz sinken lässt [33]. Dieser Sachverhalt wurde in vorliegender Arbeit weiter untersucht, indem die Humanmilchgabe zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten miteinander verglichen wurde. Dies wird im Abschnitt 5.3.4 Erkrankungsbeginn diskutiert.

Katheterisierung

Die Untersuchungen zur Katheterisierung ergaben einen signifikanten Unterschied in der Einsatzhäufigkeit von zentralen Kathetern generell, wobei am Standort Großhadern 91% der Patienten und am Standort Innenstadt 83% der Patienten zentrale Katheter erhielten, was das Risiko eine LOS erhöht [28, 34]. Interessanterweise zeigte sich, dass in der Innenstadt mehr peripher eingeführte zentrale Katheter (sogenannte Silastikkatheter), in Großhadern hingegen mehr Nabelvenenkatheter verwendet wurden und auch die Liegedauer des entsprechenden Systems am jeweiligen Standort höher war. Hierbei ist anzumerken, dass eine Matched-Pair Analyse von Shalabi et al. keinen Unterschied zwischen dem Risiko einer Katheter-assoziierten Sepsis bei peripher eingeführtem zentralen Katheter und Nabelvenenkatheter finden konnte [38], weshalb diesbezüglich keine Empfehlung zur Nutzung eines Systems ausgesprochen werden kann.

Parameter zur Late-Onset Sepsis

Als wichtiger Risikofaktor der Entwicklung einer Late-Onset Sepsis gilt die postnatale, kalkulierte Antibiotikagabe. Diese erhalten die Kinder oft vorbeugend, da die Diagnose einer Early- sowie einer Late-Onset Sepsis schwierig sein kann [7]. Während des Zeitraums der Studie erhielten am Standort Innenstadt 88% der Patienten unmittelbar nach der Geburt eine Antibiotikagabe, am Standort Großhadern mit 100% der Kinder signifikant mehr Patienten. Auch war die mediane Dauer der Antibiotikagabe der Kinder mit 5 Tagen signifikant geringer als in Großhadern (Median von 8 Tagen). Da durch eine verlängerte Antibiotikagabe das Risiko einer LOS, einer nekrotisierenden Enterokolitis sowie von Antibiotikaresistenzen ansteigt [41, 42], wurde dieses Thema weiter untersucht und wird im Abschnitt 5.3.4 Erkrankungsbeginn noch eingehender diskutiert.

Die hier untersuchten Patienten hatten größtenteils oft mehr als eine Sepsis. Die erste Episode einer Sepsis war bei 55% der Innenstadtpatienten sowie bei 59% der Großhadernpatienten eine Early-Onset Sepsis, sprich eine Sepsis mit Erkrankungsbeginn am Lebenstag 1 bis 3. Die Dauer der Therapie der EOS war in der Innenstadt mit 7 Tagen, statt 10 Tagen signifikant kürzer. Die erste Late-Onset Sepsis bekamen die Patienten im Median in der Innenstadt an

Lebenstag 13, in Großhadern am Lebenstag 12. Die zweite Episode war im Median am 17. bzw. 18. Lebenstag, während die dritte Episode am 28. bzw. 38. Lebenstag begann. Hierbei ist zu erwähnen, dass in der Innenstadt mit 29% der Kinder signifikant mehr Kinder eine dritte LOS bekamen, als in Großhadern mit 17% der Kinder.

5.3.3 Epidemiologie des Erregerspektrums

Sowohl am Standort Innenstadt als auch am Standort Großhadern waren Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS) stets die am häufigsten nachgewiesenen Erreger. Untersucht wurden hierbei an beiden Standorten alle LOS Episoden der betroffenen Kinder. Dieses Ergebnis deckt sich mit Ergebnissen der Literatur, in denen CoNS als häufigste Erreger der Late-Onset Sepsis bei Frühgeborenen aufgezeigt wurden [16, 18]. Als Probenmaterial für den Erregernachweis konnte jedoch nur bei der jeweils ersten nachgewiesenen Sepsis die Blutkultur verwendet werden. Der Erregernachweis aus Blutkulturen gilt zwar weiterhin als Goldstandard zur Diagnose einer Sepsis bei Frühgeborenen [45, 50], jedoch können diese eine niedrige Sensitivität haben [4]. Zudem kann bei Frühgeborenen das für eine Kultivierung nötige Blutvolumen oft nicht entnommen werden, was ein diagnostisches Hindernis darstellen kann [52-54]. Bei der zweiten sowie dritten Episode einer Sepsis unseres Kollektivs gelang ein Erregernachweis am häufigsten aus dem Trachealsekret. Da der Erregernachweis aus oben genannten Gründen schwierig sein kann, sind bei der LOS auch andere Nachweismethoden, wie Haut- und Schleimhautabstriche, Urinkulturen und Trachealsekrete zum Nachweis heranzuziehen [4].

Bei einem Großteil der durchgeführten mikrobiologischen Untersuchungen gelang bei unserem Kollektiv kein Erregernachweis. Wie im Abschnitt 5.2 Diskussion der Methoden bereits diskutiert, sind diese Patienten dementsprechend aufgrund von klinischen und laborchemischen Parametern als Late-Onset Sepsis Patienten definiert und behandelt worden.

5.3.4 Erkrankungsbeginn

Die Häufigkeit der Late-Onset Sepsis ist laut Literatur in den letzten Jahren kontinuierlich abgesunken [11, 21]. Dies deckt sich mit dem Ergebnis dieser Studie. Aufgrund dieser Erkenntnis wurde die untersuchte Zeitspanne in Zeitraum A (Jahre 2005 bis 2009), sowie Zeitraum B (Jahre 2010 bis 2015) unterteilt und die Ausprägung ausgewählter Risikofaktoren in den jeweiligen Zeiträumen beider Standorte ermittelt.

Sowohl am Standort Innenstadt (63% versus 77%) als auch am Standort Großhadern konnte eine Zunahme der Humanmilchgabe verzeichnet werden. In Großhadern war der Unterschied mit 66% vs. 89% der Kinder zwischen Zeitraum A und B sogar statistisch signifikant. An diesem Standort wurde im März 2012 die erste westdeutsche Frauenmilch-Spenderbank eingerichtet, die eine Versorgung von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen und unter 1000g garantieren kann. Somit können an diesem Standort auch Frühgeborene, deren Mütter in den ersten Lebenstagen eine eingeschränkte Muttermilchproduktion haben, ausreichend mit Humanmilch versorgt werden. Die Gabe von Humanmilch ist in vielen Studien als protektiver Faktor gegenüber neonatalen Infektionen und nekrotisierender Enterokolitis aufgezeigt worden und kann somit auch in dem hier untersuchten Kollektiv als für den Rückgang der Häufigkeit der LOS mitverantwortlich gesehen werden [92, 125, 126].

Auch die Dauer der intratrachealen Beatmung nahm an beiden Standorten zwischen Zeitraum A und B ab. Diese Verringerung war zwar nicht statistisch signifikant, zeigte jedoch eine positive Tendenz. Mechanische Ventilation ist in der Literatur als Risikofaktor der LOS bekannt [16]. Eine Verringerung der invasiven Beatmung führt dementsprechend zu einem geringeren Infektionsrisiko [16, 31, 37].

Eine signifikante Abnahme war hingegen in der Dauer der postnatalen kalkulierten Antibiotikagabe an beiden Standorten zwischen den beiden Zeiträumen zu vermerken. Für diese statistische Auswertung wurde die Antibiotikagabe inklusive der oft 14-tägigen prophylaktischen Gabe gegen Ureaplasmenbesiedelung verwendet, was die im Median große Dauer erklärt. Briones-Lara et al. konnten zeigen, dass das Risiko einer Late-Onset Sepsis

durch eine Antibiotikagabe über mehr als fünf Tage signifikant ansteigt [41]. An den Studienstandorten erfolgte sehr häufig bzw. am Standort Großhadern immer die Gabe einer Antibiotikatherapie unmittelbar postnatal. Meist erfolgte die Gabe von Ampicillin und Cefotaxim, was nicht dem internationalen Standard des Studienzeitraums [127] sowie der aktuell geltenden Leitlinien entspricht [69]. Zudem wird die Gabe von Cephalosporinen kontrovers diskutiert [128, 129]. Die Antibiotikagabe erfolgte als Prophylaxe vor dem Hintergrund der oft schwierigen Diagnose einer Late-Onset Sepsis bei Frühgeborenen, die Dauer der Gabe wurde wie oben genannt über die Jahre signifikant verkürzt. Es bleibt anzumerken, dass die unmittelbar postnatale Antibiotikagabe somit häufig auch unabhängig eines konkreten Infektionsverdachts eingeleitet wurde.

Da es einen Zusammenhang zwischen verlängerter Antibiotikagabe bei sterilen Blutkulturen und schlechter Prognose der Frühgeborenen gibt [12, 40] sowie das Mortalitätsrisiko bei Gabe von Cefotaxim postnatal erhöht scheint [129], ist es empfehlenswert an den Standorten die international geltenden Leitlinien zu befolgen. Des Weiteren sollte das Ziel sein, die Dauer der Prophylaxe bei Infektionsverdacht an beiden Stationen weiter zu verringern. Es bleibt jedoch anzumerken, dass die prozentuale Häufigkeit des Auftretens einer Late-Onset Sepsis in unserem Kollektiv mit Werten aus der Literatur übereinstimmt und sich keine erhöhte Häufigkeit trotz des oben genannten Vorgehens zeigte.

In einer Folgestudie sollte die Rate der Antibiotikagabe unmittelbar postnatal im Kollektiv der Frühgeborenen ohne Late-Onset Sepsis ermittelt werden, auch wäre eine Erhebung bezüglich des Auftretens multiresistenter Erreger nach Gabe von Cephalosporinen postnatal wünschenswert. Eine retrospektive Auswertung der Antibiogramme wurde in dieser Arbeit angestrebt, konnte jedoch aufgrund fehlender mikrobiologischer Daten nicht durchgeführt werden und sollte aus diesem Grund in einer prospektiven Studie erfolgen.

5.3.5 Einfluss der Basisdaten auf das Auftreten einer Late-Onset Sepsis

Abschließend wurden die Basisdaten aller 1060 Patienten, welche in die Regressionsanalyse eingeschlossen werden konnten, untersucht. Deutlich verringert zeigte sich das Risiko an einer Late-Onset Sepsis zu erkranken im

Bezug auf das Geburtsjahr. Die Geburtsjahrgänge 2010 bis 2015 wiesen ein 66% niedrigeres Risiko auf an einer Late-Onset Sepsis zu erkranken als Kinder mit Geburtsjahrgang 2005 bis 2009. Der Rückgang der prozentualen LOS Häufigkeit deckt sich mit einer Studie von 12 NICHD Neonatal Research Network Zentren. Hier konnte ebenfalls ein signifikanter Rückgang der Infektionsraten über die Jahre gezeigt werden [21]. Auch Stoll et al. konnten eine Abnahme der Spätinfektionen zwischen 2005 und 2012 in einem Patientenkollektiv von 26 Neonatal Research Network Zentren feststellen[11]. Der Abfall der Inzidenz über die Jahre kann mit einer Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten für Frühgeborene begründet werden. Pharande et al. zeigten, dass auch die konsequente Anwendung von Hygienemaßnahmen des medizinischen Personals zu diesem Abfall beiträgt [130].

Ebenso stieg über die Jahre auch die Rate an Kindern mit sehr geringem Gestationsalter an. In dieser Untersuchung zeigte sich, dass das LOS Risiko pro Tag, den die Kinder vor dem errechneten Geburtstermin geboren wurden, um 3,4% anstieg. Stieg das Geburtsgewicht um 100g, nahm das relative Risiko hingegen um 15 % ab. Die Faktoren geringes Geburtsgewicht und niedriges Gestationsalter sind in der Literatur als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer Late-Onset Sepsis bekannt [12, 28, 29]. Eine prospektive Studie von Stoll et al. zeigte, dass Kinder mit einem Gestationsalter von unter 25 Wochen und mit einem Geburtsgewicht zwischen 401g und 750g das höchste Risiko haben [16]. Auch eine aktuelle Studie des South American NEOCOSUR Network konnte den Einfluss von Gestationsalter und Geburtsgewicht zeigen [131]. Die statistische Auswertung der Parameter Gestationsalter und Geburtsgewicht in dieser Studie decken sich somit nicht nur mit Ergebnissen der Literatur, sondern fügen zusätzlich eine Aussage über die relative Risikoreduktion bei steigendem Gestationsalter pro Tag sowie steigendem Geburtsgewicht pro 100g zu.

Das Modell der logistischen Regression zeigte keinen signifikanten Einfluss im Vergleich der Standorte Großhadern und Innenstadt, jedoch eine tendenziell höhere Rate in Großhadern. Dieser Standort hat mehr Intensivbetten zur Verfügung sowie jährlich mehr Kinder mit Geburtsgewicht unter 1500g und somit mehr Risikopatienten sowie eine höhere Rate von Antibiotikagaben über einen längeren Zeitraum, wodurch sich die genannte höhere Rate an Spätinfektionen erklären lässt. Es bleibt zu unterstreichen, dass der Ort der

Versorgung im Modell der logistischen Regression zwar durch die Variablenselektion nicht eliminiert wurde, jedoch lediglich eine Tendenz und keine statistische Signifikanz zeigt.

5.3.6 Prozentuale Häufigkeit der LOS und kalkulierte Antibiotikagabe mit Cephalosporinen

Abschließend soll die prozentuale Häufigkeit der LOS in dieser Studie in Bezug zur Literatur gesetzt werden. Wie im Abschnitt 1.9.1 Infektionsschutz aufgeführt, besteht laut aktuellen Publikationen eine Empfehlung gegen die postnatale Antibiotikagabe mit Cephalosporinen, da diese die Resistenzrate erhöhen und so die Inzidenz der neonatalen Infektionen steigern soll [5, 23, 100]. Die in dieser Studie verwendeten Daten stimmen somit in dieser Hinsicht nicht mit der Literatur überein. Sowohl am Standort Innenstadt, als auch am Standort Großhadern werden standardmäßig Cephalosporine zur empirischen Antibiotikatherapie eingesetzt. Die Häufigkeit der Late-Onset Sepsis liegt laut Literatur bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g zwischen 15% und 28% [6, 8-10]. Die Daten dieser Studie ergaben am Standort Großhadern eine prozentuale Häufigkeit von 29% bei allen untersuchten Frühgeborenen, am Standort Innenstadt von 23%. Die Häufigkeit deckt sich somit mit Werten der Literatur, die Cephalosporingabe scheint keinen negativen Einfluss zu haben. Auch gilt zu beachten, dass die oben genannten Häufigkeiten der beiden Standorte jegliche Infektionen ab 72 Stunden Lebensdauer miteinschließt. Wie im Abschnitt 1.5 Diagnose der Late-Onset Sepsis und 5.2 Diskussion der Methoden aufgeführt, sind in die Fallgruppe dieser Studie nicht nur Patienten mit positiven Blutkulturen geschlossen. Die Diagnose der Late-Onset Sepsis wurde aus einer Kombination aus klinischer Manifestation, mikrobiologischen Ergebnissen und auffälligen Infektparametern gestellt. Extrahiert man in diesem Patientengut hingegen die Patienten mit positiven Blutkulturen, so wäre die Häufigkeit der Late-Onset Sepsis an beiden Standorten noch deutlich geringer. Dies verdeutlicht zusätzlich, dass die Cephalosporingabe in unserem Falle wohl keine erhöhten Resistenzen und in der Folge kein erhöhtes Risiko bewirkt. In einer prospektiv angelegten Studie sollte diese These mithilfe von mikrobiologischen Daten wie Antibiogrammen noch weiter evaluiert werden.

6 Zusammenfassung

Neonatale Infektionen stellen besonders bei Frühgeborenen einen führenden Grund für Morbidität und Mortalität dar. Da die Diagnostik der Late-Onset Sepsis oft erschwert ist und eine frühzeitige Therapie über das Outcome der Patienten entscheiden kann, sollte besonderes Augenmerk auf die Prävention der Erkrankung gelegt werden. Hierfür ist eine genaue Kenntnis der Risikofaktoren unabdingbar.

Ziel dieser Arbeit war es deshalb Risikofaktoren der Late-Onset Sepsis bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen sowie einem Geburtsgewicht unter 1500g zu untersuchen.

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden alle Kinder eingeschlossen, welche oben genannte Voraussetzungen erfüllen und zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2015 an einem der beiden Standorte (Innenstadt oder Großhadern) der neonatologischen Intensivstationen des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians Universität München behandelt wurden. Insgesamt konnten 1060 Kinder in die Studie aufgenommen werden. Besonderes Augenmerk lag bei der Auswertung der Daten auf dem Jahr des Erkrankungsbeginns, dem Vergleich der zwei Standorte sowie auf klinischen Parametern während der Late-Onset Sepsis. Des Weiteren wurde untersucht, welche Basisdaten der Patienten einen signifikanten Einfluss auf das Eintreten einer Late-Onset Sepsis hatten.

Im Standortvergleich zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich prozentualer Häufigkeit des Auftretens einer Late-Onset Sepsis, Beatmung, Humanmilchgabe, Katheterisierung sowie unmittelbar postnataler Antibiotikagabe. Am Standort Großhadern, wie auch am Standort Innenstadt waren die Koagulase-negativen Staphylokokken stets die häufigsten Erreger der Late-Onset Sepsis. Eine Analyse der Unterschiede zwischen den Zeiträumen 2005 bis 2009 und 2010 bis 2015 belegte einen Rückgang der Häufigkeit der LOS, der Dauer der intratrachealen Beatmung und unmittelbar postnatalen Antibiotikagabe sowie eine Zunahme der Humanmilchgabe. Das abschließende Modell der logistischen Regression stellte dar, dass das Risiko an einer Late-Onset Sepsis zu erkranken bei Frühgeborenen mit einem Geburtsjahr ab dem Jahre 2010 gegenüber Frühgeborenen mit Geburtsjahr

2005 bis 2009 um 65,7% verringert war ($p < 0,001$; Odds Ratio: 0,343; 95% Konfidenzintervall: 0,252-0,467). Pro Tag, den die Kinder vor dem errechneten Geburtsdatum auf die Welt kamen, stieg das Risiko einer Late-Onset Sepsis um 3,4% an ($p < 0,001$; Odds Ratio= 1,034; 95% Konfidenzintervall 1,019-1,049). Stieg das Geburtsgewicht um 100g, nahm das relative Risiko einer LOS um 15,1% ab ($p < 0,001$; Odds Ratio= 0,849; 95% Konfidenzintervall 0,781-0,922)

Die genaue Kenntnis der Risikofaktoren der Late-Onset Sepsis bleiben aufgrund der weiterhin hohen Morbidität und Mortalität bei Frühgeborenen von entscheidender Bedeutung und sollten Gegenstand weiterer wissenschaftlicher Studien sein. Bei einer weiter ausdifferenzierten Analyse unseres Patientenkollektivs wäre es wünschenswert die Unterschiede zwischen den Vorgehensweisen der beiden Standorte noch tiefergreifend zu beleuchten. Auch könnten die Risikofaktoren der Late-Onset Sepsis durch eine Matched-Pair Analyse von Kindern mit und ohne Infektion untersucht werden. Abschließend sollten die genannten Faktoren in einer prospektiven Klinikstudie überprüft werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Angus, D.C. and T. van der Poll, *Severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2013. **369**(21): p. 2063.
2. Cecconi, M., et al., *Sepsis and septic shock*. Lancet, 2018. **392**(10141): p. 75-87.
3. Gul, F., et al., *Changing Definitions of Sepsis*. Turk J Anaesthesiol Reanim, 2017. **45**(3): p. 129-138.
4. Cortese, F., et al., *Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review*. Pediatr Neonatol, 2015.
5. Camacho-Gonzalez, A., P.W. Spearman, and B.J. Stoll, *Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis*. Pediatr Clin North Am, 2013. **60**(2): p. 367-89.
6. Stoll, B.J., et al., *Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network*. Pediatrics, 2010. **126**(3): p. 443-56.
7. Dong, Y. and C.P. Speer, *Late-onset neonatal sepsis: recent developments*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015. **100**(3): p. F257-63.
8. Boghossian, N.S., et al., *Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births*. J Pediatr, 2013. **162**(6): p. 1120-4, 1124.e1.
9. Lahra, M.M., P.J. Beeby, and H.E. Jeffery, *Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study*. Pediatrics, 2009. **123**(5): p. 1314-9.
10. Troger, B., et al., *Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network*. Pediatr Infect Dis J, 2014. **33**(3): p. 238-43.
11. Stoll, B.J., et al., *Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012*. Jama, 2015. **314**(10): p. 1039-51.
12. Hornik, C.P., et al., *Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units*. Early Hum Dev, 2012. **88 Suppl 2**: p. S69-74.
13. Adams-Chapman, I. and B.J. Stoll, *Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit*. Curr Opin Pediatr, 2002. **14**(2): p. 157-64.
14. Drudy, D., et al., *Enterobacter sakazakii: an emerging pathogen in powdered infant formula*. Clin Infect Dis, 2006. **42**(7): p. 996-1002.
15. Graham, P.L., 3rd, et al., *Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit*. Pediatr Infect Dis J, 2006. **25**(2): p. 113-7.
16. Stoll, B.J., et al., *Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network*. Pediatrics, 2002. **110**(2 Pt 1): p. 285-91.
17. Didier, C., et al., *Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics*. Eur J Pediatr, 2012. **171**(4): p. 681-7.
18. Lim, W.H., et al., *Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants*. Pediatr Neonatol, 2012. **53**(4): p. 228-34.

19. de Silva, G.D., et al., *The ica operon and biofilm production in coagulase-negative Staphylococci associated with carriage and disease in a neonatal intensive care unit.* J Clin Microbiol, 2002. **40**(2): p. 382-8.
20. Karlowicz, M.G., E.S. Buescher, and A.E. Surka, *Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy.* Pediatrics, 2000. **106**(6): p. 1387-90.
21. Greenberg, R.G., et al., *Late-onset Sepsis in Extremely Premature Infants: 2000–2011.* The Pediatric Infectious Disease Journal, 2017. **36**(8): p. 774-779.
22. Shah, B.A. and J.F. Padbury, *Neonatal sepsis: an old problem with new insights.* Virulence, 2014. **5**(1): p. 170-8.
23. Shane, A.L. and B.J. Stoll, *Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis.* Am J Perinatol, 2013. **30**(2): p. 131-41.
24. Puopolo, K.M., et al., *Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors.* Pediatrics, 2011. **128**(5): p. e1155-63.
25. Polin, R.A., *Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis.* Pediatrics, 2012. **129**(5): p. 1006-15.
26. Samuelsson, A., et al., *Late-onset neonatal sepsis, risk factors and interventions: an analysis of recurrent outbreaks of Serratia marcescens, 2006-2011.* J Hosp Infect, 2014. **86**(1): p. 57-63.
27. Olivier, F., et al., *Association between birth route and late-onset sepsis in very preterm neonates.* J Perinatol, 2016.
28. Perlman, S.E., L. Saiman, and E.L. Larson, *Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units.* Am J Infect Control, 2007. **35**(3): p. 177-82.
29. Healy, C.M., et al., *Distinguishing true coagulase-negative Staphylococcus infections from contaminants in the neonatal intensive care unit.* J Perinatol, 2013. **33**(1): p. 52-8.
30. Zhao, X.P., et al., *[Incidence of late-onset sepsis in very low birth weight and extremely low birth weight infants and risk factors for late-onset sepsis].* Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2017. **19**(11): p. 1129-1133.
31. Wynn, J.L. and H.R. Wong, *Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates.* Clin Perinatol, 2010. **37**(2): p. 439-79.
32. Tsai, M.H., et al., *Recurrent late-onset sepsis in the neonatal intensive care unit: incidence, clinical characteristics and risk factors.* Clin Microbiol Infect, 2014. **20**(11): p. O928-35.
33. Tsai, M.H., et al., *Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis.* Pediatr Infect Dis J, 2014. **33**(1): p. e7-e13.
34. Polin, R.A., S. Denson, and M.T. Brady, *Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU.* Pediatrics, 2012. **129**(4): p. e1104-9.
35. Palmeira, P., et al., *IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies.* Clin Dev Immunol, 2012. **2012**: p. 985646.
36. van den Berg, J.P., et al., *Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature.* Early Hum Dev, 2011. **87**(2): p. 67-72.

37. Sohn, A.H., et al., *Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey*. J Pediatr, 2001. **139**(6): p. 821-7.
38. Shalabi, M., et al., *Risk of Infection Using Peripherally Inserted Central and Umbilical Catheters in Preterm Neonates*. Pediatrics, 2015. **136**(6): p. 1073-9.
39. Kung, Y.H., et al., *Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study*. J Microbiol Immunol Infect, 2016. **49**(3): p. 430-5.
40. Kuppala, V.S., et al., *Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants*. J Pediatr, 2011. **159**(5): p. 720-5.
41. Briones-Lara, E., et al., [*Prolonged exposure to antibiotics and the risk of late-onset sepsis (LOS) in neonates of 1,000-1,500 g: a cohort study*]. Gac Med Mex, 2015. **151**(3): p. 306-12.
42. Afjeh, S.A., et al., *Antibiotic Therapy for Very Low Birth Weigh Newborns in NICU*. Iran J Pediatr, 2016. **26**(2): p. e2612.
43. Shane, A.L. and B.J. Stoll, *Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes*. J Infect, 2014. **68 Suppl 1**: p. S24-32.
44. Marchant, E.A., et al., *Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci*. Clin Dev Immunol, 2013. **2013**: p. 586076.
45. Zea-Vera, A. and T.J. Ochoa, *Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis*. J Trop Pediatr, 2015. **61**(1): p. 1-13.
46. Wynn, J., et al., *The host response to sepsis and developmental impact*. Pediatrics, 2010. **125**(5): p. 1031-41.
47. Gerdes, J.S., *Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate*. Pediatr Clin North Am, 2004. **51**(4): p. 939-59, viii-ix.
48. Bonadio, W.A., et al., *Reliability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants*. Pediatr Infect Dis J, 1993. **12**(2): p. 111-4.
49. Fairchild, K.D., *Predictive monitoring for early detection of sepsis in neonatal ICU patients*. Curr Opin Pediatr, 2013. **25**(2): p. 172-9.
50. Bizzarro, M.J., et al., *Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003*. Pediatrics, 2005. **116**(3): p. 595-602.
51. Kasper, D.C., et al., *Molecular detection of late-onset neonatal sepsis in premature infants using small blood volumes: proof-of-concept*. Neonatology, 2013. **103**(4): p. 268-73.
52. Jawaheer, G., T.J. Neal, and N.J. Shaw, *Blood culture volume and detection of coagulase negative staphylococcal septicaemia in neonates*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1997. **76**(1): p. F57-8.
53. Connell, T.G., et al., *How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital*. Pediatrics, 2007. **119**(5): p. 891-6.
54. Paolucci, M., M.P. Landini, and V. Sambri, *How can the microbiologist help in diagnosing neonatal sepsis?* Int J Pediatr, 2012. **2012**: p. 120139.
55. Guerti, K., et al., *Time to positivity of neonatal blood cultures: fast and furious?* J Med Microbiol, 2011. **60**(Pt 4): p. 446-53.
56. Hornik, C.P., et al., *Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis*. Pediatr Infect Dis J, 2012. **31**(8): p. 803-7.
57. Ng, P.C. and H.S. Lam, *Biomarkers in neonatology: the next generation of tests*. Neonatology, 2012. **102**(2): p. 145-51.

58. Da Silva, O., A. Ohlsson, and C. Kenyon, *Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review*. *Pediatr Infect Dis J*, 1995. **14**(5): p. 362-6.
59. Bloos, F. and K. Reinhart, *Rapid diagnosis of sepsis*. *Virulence*, 2014. **5**(1): p. 154-60.
60. Hengst, J.M., *The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis*. *Adv Neonatal Care*, 2003. **3**(1): p. 3-13.
61. Volante, E., et al., *Early diagnosis of bacterial infection in the neonate*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2004. **16 Suppl 2**: p. 13-6.
62. Meem, M., et al., *Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics*. *J Glob Health*, 2011. **1**(2): p. 201-9.
63. Craft, A. and N. Finer, *Nosocomial coagulase negative staphylococcal (CoNS) catheter-related sepsis in preterm infants: definition, diagnosis, prophylaxis, and prevention*. *J Perinatol*, 2001. **21**(3): p. 186-92.
64. Huang, F.K., et al., *Bird's Eye View of a Neonatologist: Clinical Approach to Emergency Neonatal Infection*. *Pediatr Neonatol*, 2015.
65. Stoll, B.J., et al., *Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003*. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. **24**(7): p. 635-9.
66. Seri, I. and S. Noori, *Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period*. *Early Hum Dev*, 2005. **81**(5): p. 405-11.
67. Benjamin, D.K., Jr., et al., *Bacteremia, central catheters, and neonates: when to pull the line*. *Pediatrics*, 2001. **107**(6): p. 1272-6.
68. Karlowicz, M.G., et al., *Central venous catheter removal versus in situ treatment in neonates with coagulase-negative staphylococcal bacteremia*. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. **21**(1): p. 22-7.
69. Zemlin, M., et al., *Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. Leitlinie der GNPI, DGPI, DGKJ und DGGG. (S2k-Level, AWMF-Leitlinien-Register-Nr. 024/008, April 2018)*. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 2019. **223**: p. 130-144.
70. Russell, A.B., M. Sharland, and P.T. Heath, *Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012. **97**(2): p. F141-6.
71. Sivanandan, S., A.S. Soraisham, and K. Swarnam, *Choice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis*. *Int J Pediatr*, 2011. **2011**: p. 712150.
72. Hsieh, E., et al., *Neonatal fungal infections: when to treat?* *Early Hum Dev*, 2012. **88 Suppl 2**: p. S6-s10.
73. *[Survival and mortality rate of extremely preterm and extremely low birth weight infants admitted to neonatology departments]*. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2014. **52**(10): p. 729-35.
74. Chung, S.H. and C.W. Bae, *Improvement in the Survival Rates of Very Low Birth Weight Infants after the Establishment of the Korean Neonatal Network: Comparison between the 2000s and 2010s*. *J Korean Med Sci*, 2017. **32**(8): p. 1228-1234.
75. Horbar, J.D., et al., *Variation in Performance of Neonatal Intensive Care Units in the United States*. *JAMA Pediatr*, 2017. **171**(3): p. e164396.

76. Kim, J.K., et al., *Trends in the incidence and associated factors of late-onset sepsis associated with improved survival in extremely preterm infants born at 23-26 weeks' gestation: a retrospective study*. BMC Pediatr, 2018. **18**(1): p. 172.
77. Bakhuizen, S.E., et al., *Meta-analysis shows that infants who have suffered neonatal sepsis face an increased risk of mortality and severe complications*. Acta Paediatr, 2014. **103**(12): p. 1211-8.
78. Makhoul, I.R., et al., *Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(2): p. 218-24.
79. Alshaikh, B., K. Yusuf, and R. Sauve, *Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis*. J Perinatol, 2013. **33**(7): p. 558-64.
80. Stoll, B.J., et al., *Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection*. Jama, 2004. **292**(19): p. 2357-65.
81. Bos, A.F., et al., *Development of fine motor skills in preterm infants*. Dev Med Child Neurol, 2013. **55 Suppl 4**: p. 1-4.
82. Claessens, L., et al., *Cerebral ultrasound abnormalities in preterm infants caused by late-onset sepsis*. PloS one, 2017. **12**(3): p. e0173227.
83. Stone, P.W., et al., *Attributable costs and length of stay of an extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae outbreak in a neonatal intensive care unit*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2003. **24**(8): p. 601-6.
84. Payne, N.R., et al., *Marginal increase in cost and excess length of stay associated with nosocomial bloodstream infections in surviving very low birth weight infants*. Pediatrics, 2004. **114**(2): p. 348-55.
85. Manzoni, P., M. Mostert, and M. Stronati, *Lactoferrin for prevention of neonatal infections*. Curr Opin Infect Dis, 2011. **24**(3): p. 177-82.
86. Bion, J., et al., *'Matching Michigan': a 2-year stepped interventional programme to minimise central venous catheter-blood stream infections in intensive care units in England*. BMJ Qual Saf, 2013. **22**(2): p. 110-23.
87. Morinis, J., et al., *Horizontal transmission of group B streptococcus in a neonatal intensive care unit*. Paediatr Child Health, 2011. **16**(6): p. e48-50.
88. Rhee, V., et al., *Maternal and birth attendant hand washing and neonatal mortality in southern Nepal*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2008. **162**(7): p. 603-8.
89. Kaufman, D.A., et al., *Nonsterile glove use in addition to hand hygiene to prevent late-onset infection in preterm infants: Randomized clinical trial*. JAMA Pediatrics, 2014. **168**(10): p. 909-916.
90. Flidel-Rimon, O., et al., *Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004. **89**(4): p. F289-92.
91. Vohr, B.R., et al., *Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age*. Pediatrics, 2007. **120**(4): p. e953-9.
92. Bandyopadhyay, T., et al., *Distribution, antimicrobial resistance and predictors of mortality in neonatal sepsis*. J Neonatal Perinatal Med, 2018. **11**(2): p. 145-153.

93. Newburg, D.S. and W.A. Walker, *Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk*. *Pediatr Res*, 2007. **61**(1): p. 2-8.
94. Tourneur, E. and C. Chassin, *Neonatal immune adaptation of the gut and its role during infections*. *Clin Dev Immunol*, 2013. **2013**: p. 270301.
95. Trend, S., et al., *Levels of innate immune factors in preterm and term mothers' breast milk during the 1st month postpartum*. *Br J Nutr*, 2016. **115**(7): p. 1178-93.
96. Cantey, J.B., P.S. Wozniak, and P.J. Sanchez, *Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study*. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. **34**(3): p. 267-72.
97. Fajardo, C., B. Alshaikh, and A. Harabor, *Prolonged use of antibiotics after birth is associated with increased morbidity in preterm infants with negative cultures*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018: p. 1-7.
98. Shah, P., et al., *Prolonged exposure to antibiotics and its associations in extremely preterm neonates--the Western Australian experience*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013. **26**(17): p. 1710-4.
99. Patel, S.J., et al., *Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance*. *Pediatr Infect Dis J*, 2009. **28**(12): p. 1047-51.
100. Patel, S.J. and L. Saiman, *Antibiotic resistance in neonatal intensive care unit pathogens: mechanisms, clinical impact, and prevention including antibiotic stewardship*. *Clin Perinatol*, 2010. **37**(3): p. 547-63.
101. Gray, J.W., H. Ubhi, and P. Milner, *Antimicrobial treatment of serious gram-negative infections in newborns*. *Curr Infect Dis Rep*, 2014. **16**(2): p. 400.
102. Manzoni, P., et al., *Recent advances in prevention of sepsis in the premature neonates in NICU*. *Early Hum Dev*, 2011. **87** **Suppl 1**: p. S31-3.
103. Pammi, M. and S.A. Abrams, *Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(2): p. Cd007137.
104. Turin, C.G., et al., *Lactoferrin for prevention of neonatal sepsis*. *Biometals*, 2014. **27**(5): p. 1007-16.
105. Akin, I.M., et al., *Oral lactoferrin to prevent nosocomial sepsis and necrotizing enterocolitis of premature neonates and effect on T-regulatory cells*. *Am J Perinatol*, 2014. **31**(12): p. 1111-20.
106. Rao, S.C., et al., *Probiotic Supplementation and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Meta-analysis*. *Pediatrics*, 2016. **137**(3): p. e20153684.
107. Zhang, G.Q., et al., *Probiotics for Preventing Late-Onset Sepsis in Preterm Neonates: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(8): p. e2581.
108. Costeloe, K., et al., *Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10019): p. 649-60.
109. Jacobs, S.E., et al., *Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial*. *Pediatrics*, 2013. **132**(6): p. 1055-62.

110. Leistner, R., et al., *Nosocomial infections in very low birthweight infants in Germany: current data from the National Surveillance System NEO-KISS*. *Klin Padiatr*, 2013. **225**(2): p. 75-80.
111. Cohen, J., *Statistical power analysis*. Current directions in psychological science, 1992. **1**(3): p. 98-101.
112. Oeser, C., et al., *Clinical trials in neonatal sepsis*. *J Antimicrob Chemother*, 2013. **68**(12): p. 2733-45.
113. Vergnano, S., et al., *Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2011. **96**(1): p. F9-f14.
114. Hammoud, M.S., et al., *Incidence, aetiology and resistance of late-onset neonatal sepsis: a five-year prospective study*. *J Paediatr Child Health*, 2012. **48**(7): p. 604-9.
115. Shim, G.H., et al., *Trends in epidemiology of neonatal sepsis in a tertiary center in Korea: a 26-year longitudinal analysis, 1980-2005*. *J Korean Med Sci*, 2011. **26**(2): p. 284-9.
116. Gastmeier, P., et al., *Development of a surveillance system for nosocomial infections: the component for neonatal intensive care units in Germany*. *J Hosp Infect*, 2004. **57**(2): p. 126-31.
117. Daley, A.J. and D. Isaacs, *Ten-year study on the effect of intrapartum antibiotic prophylaxis on early onset group B streptococcal and Escherichia coli neonatal sepsis in Australasia*. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. **23**(7): p. 630-4.
118. Hegyi, T., et al., *The apgar score and its components in the preterm infant*. *Pediatrics*, 1998. **101**(1 Pt 1): p. 77-81.
119. Svenvik, M., L. Brudin, and M. Blomberg, *Preterm Birth: A Prominent Risk Factor for Low Apgar Scores*. *Biomed Res Int*, 2015. **2015**: p. 978079.
120. Bartman, T., et al., *Apgar Score at 5 Minutes Is Associated with Mortality in Extremely Preterm Infants Even after Transfer to an All Referral NICU*. *Am J Perinatol*, 2015. **32**(13): p. 1268-72.
121. Ibrahim, H.M., et al., *Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants*. *J Perinatol*, 2004. **24**(8): p. 482-6.
122. Trintis, J., P. Donohue, and S. Aucott, *Outcomes of early parenteral nutrition for premature infants*. *J Perinatol*, 2010. **30**(6): p. 403-7.
123. Deitch, E.A., et al., *Elemental diet and IV-TPN-induced bacterial translocation is associated with loss of intestinal mucosal barrier function against bacteria*. *Ann Surg*, 1995. **221**(3): p. 299-307.
124. Okada, Y., et al., *Bactericidal activity against coagulase-negative staphylococci is impaired in infants receiving long-term parenteral nutrition*. *Ann Surg*, 2000. **231**(2): p. 276-81.
125. Quigley, M. and W. McGuire, *Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(4): p. Cd002971.
126. McGuire, W. and M.Y. Anthony, *Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2003. **88**(1): p. F11-4.
127. R. Roos, P.B., A. Franz, P. Groneck, W. Handrick, H. Küster, F. Pohlandt, M. Weiß, *S2-Leitlinie Neonatologie: Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen*. 2006.
128. Lee, P.I., *Ampicillin and cefotaxime as a risk factor of neonatal death*. *Pediatrics*, 2006. **117**(5): p. 1857; author reply 1857-8.

129. Clark, R.H., et al., *Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death*. Pediatrics, 2006. **117**(1): p. 67-74.
130. Pharande, P., et al., *Trends in late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit following implementation of infection control bundle: A 15-year audit*. J Paediatr Child Health, 2018.
131. Escalante, M.J., et al., *Late Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants in the South American NEOCOSUR Network*. Pediatr Infect Dis J, 2018.

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

BE	Basenexzess
CRP	C-reaktives Protein
CoNS	Koagulase-negative Staphylokokken
EOS	Early-Onset Sepsis
IL-6/-8	Interleukin-6/-8
I/T-Quotient	Anteil unreifer Neutrophiler an der Gesamtzahl aller neutrophilen Granulozyten
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
LOS	Late-Onset Sepsis
n	Anzahl
N	Anzahl gesamt

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gruppeneinteilung des Patientenkollektivs	16
Abbildung 2: Boxplot mit Verteilung des Geburtsgewichts	24
Abbildung 3: Altersverteilung bei Geburt	24
Abbildung 4: Boxplot mit Verteilung des Alters bei Ende jeglicher Beatmung ..	27
Abbildung 5: Prozentuale Humanmilchgabe von 2005 bis 2015	28
Abbildung 6: Liegedauer des Silastikkatheters	29
Abbildung 7: Postnatale Antibiotikagabe inklusive Ureaplasmenprophylaxe	32
Abbildung 8: Erste Sepsis als Early-bzw. Late-Onset Sepsis	33
Abbildung 9: Dauer der Therapie der ersten Sepsis	35
Abbildung 10: Erregernachweis 1. Sepsis	40
Abbildung 11: Erregernachweis 2. Sepsis	41
Abbildung 12: Erregernachweis 3. Sepsis	41
Abbildung 13: Material für mikrobiologische Untersuchungen 1. Sepsis	42
Abbildung 14: Material für mikrobiologische Untersuchungen 2. Sepsis	43
Abbildung 15: Material für mikrobiologische Untersuchungen 3. Sepsis	43
Abbildung 16: Häufigkeit des Auftretens einer Late-Onset Sepsis von 2005 bis 2015 in Prozent des Gesamtkollektivs pro Kalenderjahr	44

8.3 Tabellenverzeichnis

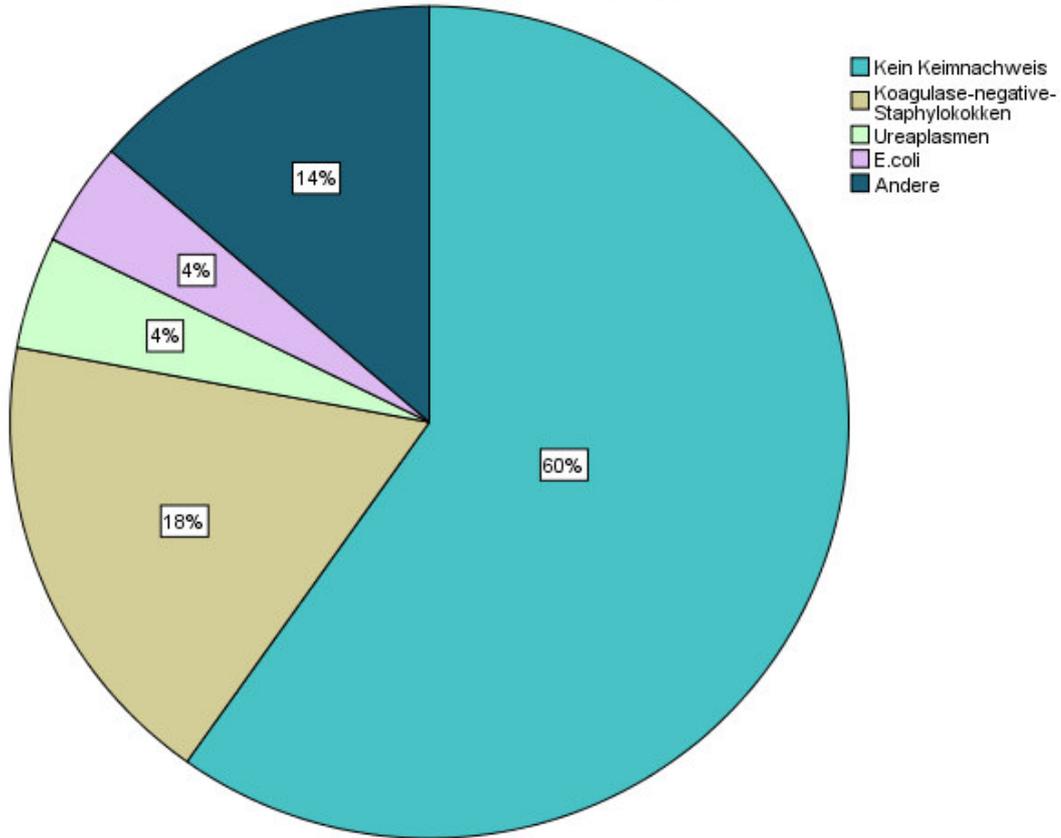
Tabelle 1: Mütterliche Daten.....	22
Tabelle 2: Parameter zur Erstversorgung.....	25
Tabelle 3: Parameter zur Beatmung.....	26
Tabelle 4: Parameter zur Katheterisierung.....	29
Tabelle 5: Postnatale Antibiotikagabe	31
Tabelle 6: 1. Sepsis (EOS und LOS).....	34
Tabelle 7: Erste Sepsis (nur LOS Patienten).....	36
Tabelle 8: Zweite Sepsis	38
Tabelle 9: Dritte Sepsis	39
Tabelle 10: Unterschiede 2005-2009 sowie 2010-2015 am Standort Innenstadt	45
Tabelle 11: Unterschiede 2005-2009 sowie 2010-2015 am Standort Großhadern	46

8.4 Ergänzende Abbildung und ergänzende statistische Auswertungen

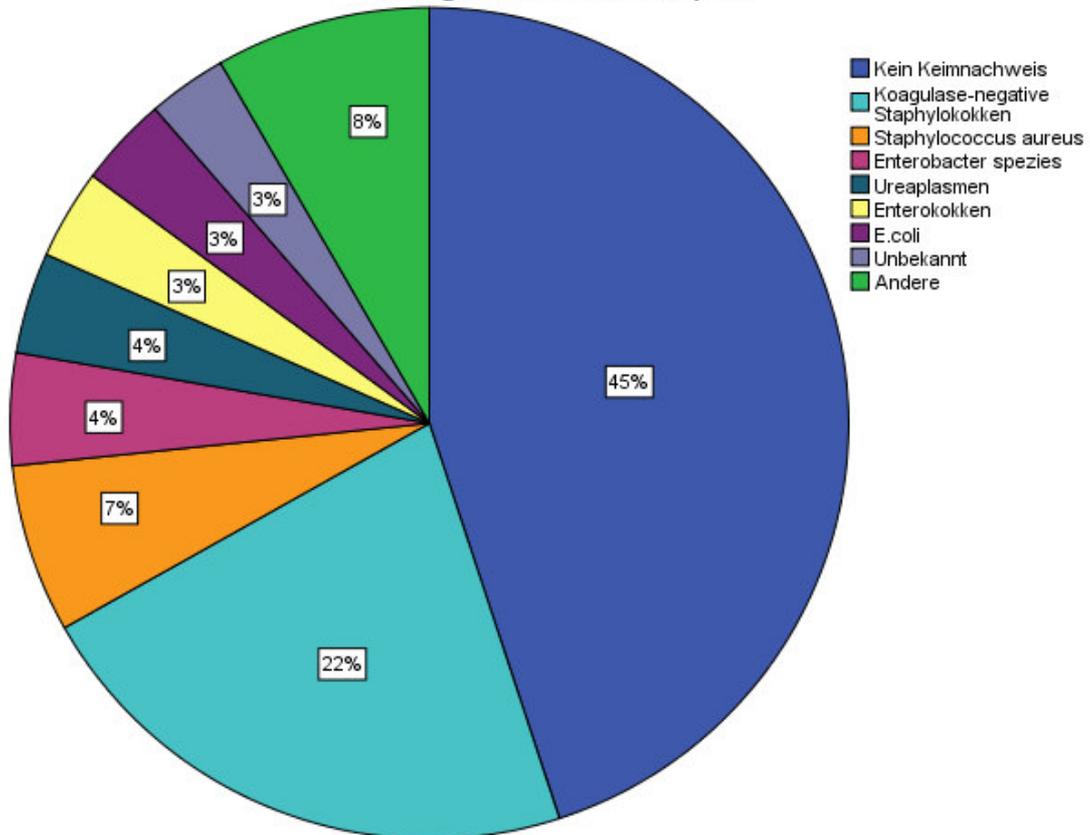
Parameter	Standort Innenstadt	Standort Großhadern	p-Wert	Signifikanztest
CONS Nachweis 1. Sepsis (EOS und LOS)	16% 19 Patienten	19% 39 Patienten	0,464	Chi-Quadrat- Test
CONS Nachweis 1. Sepsis (nur LOS)	30% 16 Patienten	39% 33 Patienten	0,247	Chi-Quadrat- Test
CONS Nachweis 2. Sepsis	17% 20 Patienten	15% 30 Patienten	0,605	Chi-Quadrat- Test
CONS Nachweis 3. Sepsis	5% 6 Patienten	3% 6 Patienten	0,249	Exakter Test nach Fisher

Tabelle häufigste Erreger (Koagulase-negative Staphylokokken)

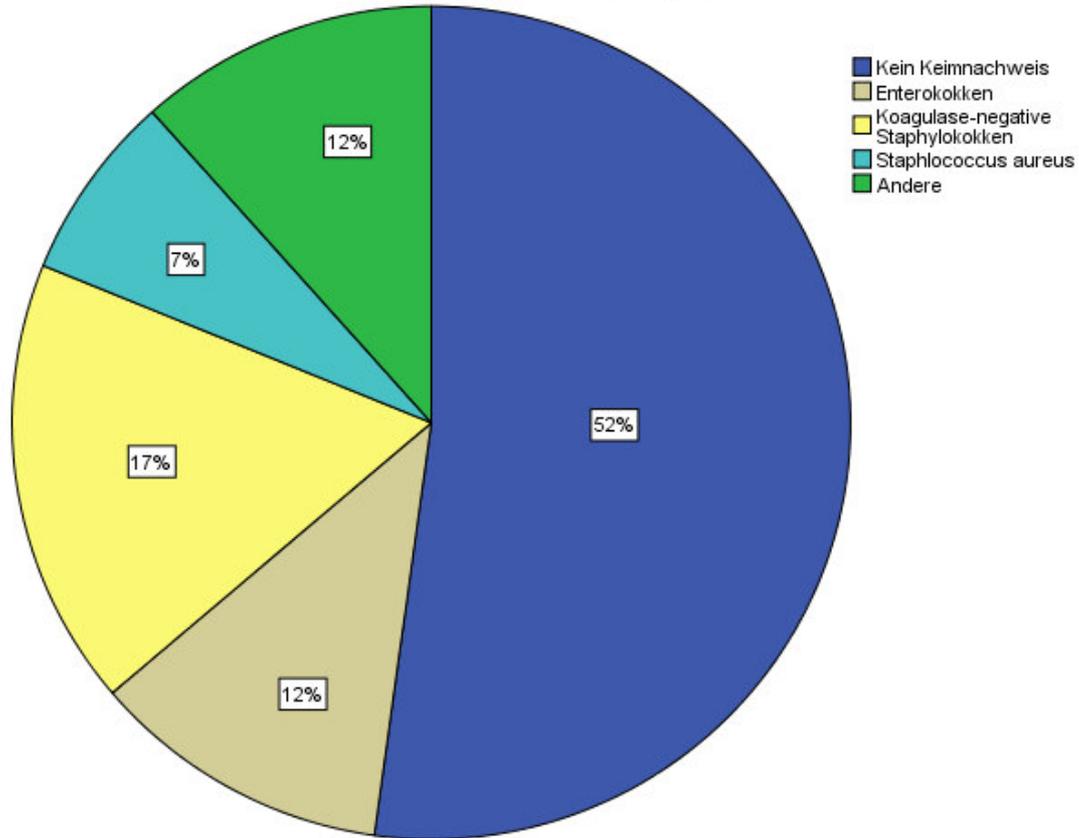
Erregernachweis 1. Sepsis



Erregernachweis 2. Sepsis



Erregernachweis 3. Sepsis



Deskriptive Statistik zu Late-Onset Sepsis Patienten, bei denen keine Early-Onset Sepsis vorlag:

Parameter	Standort Innenstadt	Standort Großhadern	p-Wert	Signifikanztest
Beatmung	100%	99%	1,000	Exakter Fisher Test
	54 Patienten	83 Patienten		
Endotracheale Intubation im Kreißsaal	52%	71%	0,025	Chi-Quadrat-Test
	28 Patienten	58 Patienten		
Endotracheale Intubation	87%	87%	0,982	Chi-Quadrat-Test
	47 Patienten	73 Patienten		
Dauer der Intubation	15 Tage	13 Tage	0,512	Mann-Whitney-U-Test
	1-54 Tage	1-91 Tage		
Nasale/pharyngeale Beatmung	95%	95%	1,000	Exakter Fisher Test
	51 Patienten	80 Patienten		
Dauer der nasalen/pharyngealen Beatmung	31 Tage	28 Tage	0,846	Mann-Whitney-U-Test
	1-90 Tage	6-94 Tage		
Ende jeglicher Beatmung	47	59 Tage	0,089	Mann-Whitney-U-Test
	3-105 Tage	7-130 Tage		

Tabelle Beatmung

Parameter	Standort Innenstadt	Standort Großhadern	p-Wert	Signifikanztest
Humanmilch	74% 40 Patienten	77% 64 Patienten	0,685	Chi-Quadrat- Test

Tabelle Ernährung

Parameter	Standort Innenstadt	Standort Großhadern	p-Wert	Signifikanztest
Thoraxdrainage	6% 3 Patienten	4% 3 Patienten	0,679	Chi-Quadrat- Test
(Teil)parenterale Ernährung	98% 53 Patienten	99% 83 Patienten	1,000	Exakter-Fisher- Test
Zentrale Katheter	82% 40 Patienten	89% 74 Patienten	0,224	Chi-Quadrat- Test
Nabelvenenkatheter	71% 34 Patienten	76% 62 Patienten	0,550	Chi-Quadrat- Test
Liegedauer des NVK	6 1-11 Tage	6 Tage 1-12 Tage	0,810	Mann-Whitney- U-Test
Silastikkatheter	63% 26 Patienten	58% 46 Patienten	0,582	Chi-Quadrat- Test
Liegedauer des Silastikkatheters	12 Tage 3-25 Tage	10 Tage 1-26 Tage	0,056	Mann-Whitney- U-Test

Tabelle Katheter

Parameter	Standort Innenstadt	Standort Großhadern	p-Wert	Signifikanztest
1.Late-Onset Sepsis	100% 54 Patienten	100% 84 Patienten	-	-
Beginn der 1. Late-Onset Sepsis	13. Lebenstag 4.- 60.Lebenstag	12. Lebenstag 4.-73. Lebenstag	0,732	Mann-Whitney- U-Test
Keimnachweis	52% 28 Patienten	57% 48 Patienten	0,542	Chi-Quadrat- Test
CRP (mg/dl)	1,2 0,04-27,8	2 0,1-20,7	0,107	Mann-Whitney- U-Test
I/T-Quotient	0,1 0,01-0,4	0,04 0,01-0,6	0,173	Mann-Whitney- U-Test
Leukozyten (G/l)	16,6 2,3-51,2	15,9 2,7-50,5	0,668	Mann-Whitney- U-Test
Thrombozyten (G/l)	285,5 33-703	290 31-1039	0,537	Mann-Whitney- U-Test
IL 6 (pg/ml)	122 6,3-279000	109,5 5,8-101000	0,712	Mann-Whitney- U-Test
Dauer der Therapie	7 Tage 3-24 Tage	10 Tage 3-21 Tage	0,053	Mann-Whitney- U-Test

Late-Onset Sepsis Kinder, ohne Early-Onset Sepsis Episode (Innenstadt und Großhadern zusammengefasst)

Parameter	≤3 Tage postnatale Antibiotikagabe	>3 Tage postnatale Antibiotikagabe	p-Wert	Signifikanztest
CRP ≤2 mg/dl	11% 7 Kinder	89% 57 Kinder	0,278	Chi-Quadrat- Test
CRP >2 mg/dl	18% 10 Kinder	82% 46 Kinder	0,278	Chi-Quadrat- Test

Tabelle Dauer der postnatalen Antibiotikagabe ohne Ureaplasmen Prophylaxe

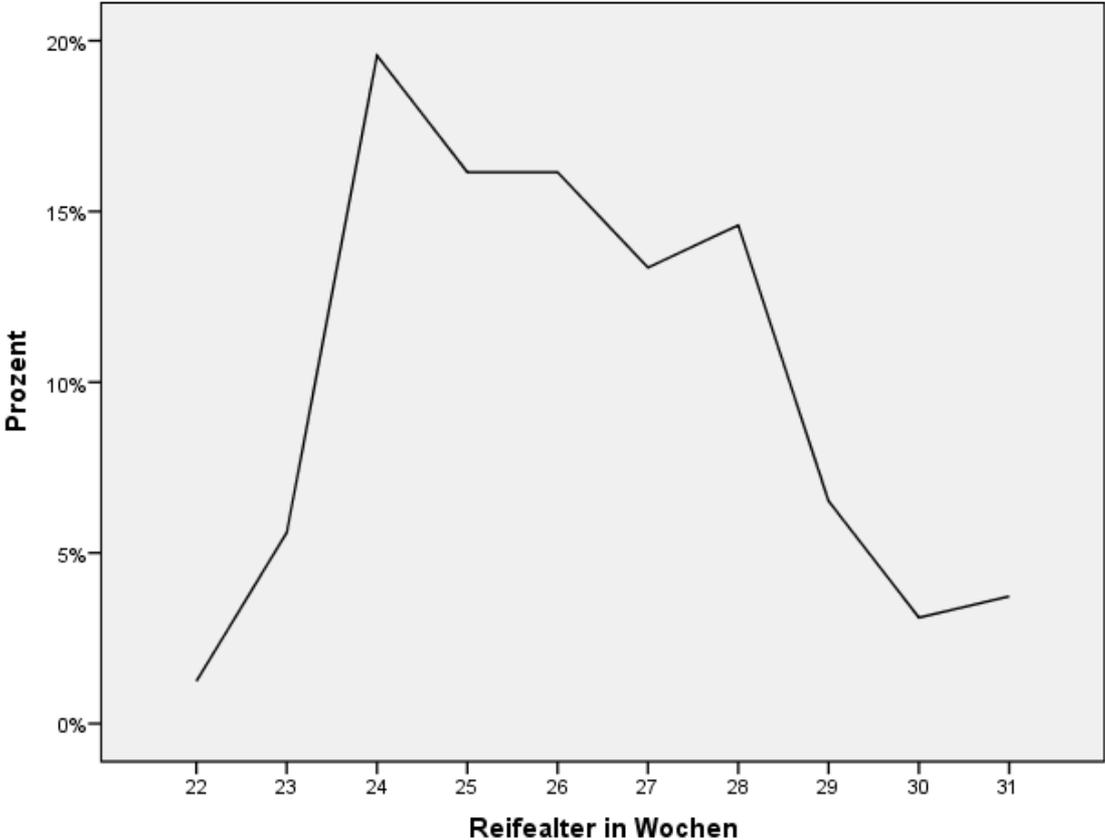
ANZAHL 120, Fehlend 18

Parameter	≤3 Tage postnatale Antibiotikagabe	>3 Tage postnatale Antibiotikagabe	p-Wert	Signifikanztest
CRP ≤2 mg/dl	11% 7 Kinder	89% 56 Kinder	0,429	Chi-Quadrat- Test
CRP >2 mg/dl	16% 9 Kinder	84% 47 Kinder	0,429	Chi-Quadrat- Test

Tabelle Dauer der postnatalen Antibiotikagabe mit Ureaplasmen Prophylaxe

ANZAHL 119, Fehlend 19

Verteilung der Late-Onset Sepsis Patienten auf das Reifealter in Wochen bei Geburt



9 Eidesstattliche Versicherung

Knörzer, Mira Theresa

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Risikofaktoren der Late-Onset Sepsis bei Frühgeborenen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung des akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 15.03.2021

Mira Knörzer

10 Danksagung

Besonders möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. O. Genzel-Boroviczény für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung und die motivierenden Worte während der Entstehung dieser Arbeit danken.

Mein Dank gilt ebenso den Mitarbeitern der Neonatologien Innenstadt und Großhadern des Klinikums der Universität München für Ihre Hilfe bei meiner Datenerhebung an den beiden Standorten.

Des Weiteren möchte ich Felix Bräuherr für seine Hilfe bezüglich fachlicher und technischer Fragen, für wiederholtes Korrekturlesen sowie für seine unermüdliche Geduld danken.

Auch danke ich meine Freunden mit denen ich unzählige Stunden in den Bibliotheken Münchens beim Entstehen dieser Arbeit verbracht habe. Sie waren stets eine große Stütze und Quelle der Motivation.

Zuletzt möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern und meiner Schwester bedanken, welche mich immerzu während meines Studiums sowie während der Entstehung dieser Arbeit auf vielfältige Weise unterstützt haben. Für ihre aufbauenden Worte und wertvollen Ratschläge zu jeder Zeit bin ich ihnen zutiefst dankbar.