

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

# **Vergleich von Procalcitonin-abhängiger Antibiotikatherapie und Regelversorgung von Reifgeborenen mit Verdacht auf eine Early Onset Sepsis**

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

vorgelegt von:  
Franziska Hausmann  
aus Landshut

Jahr:  
2022

Angefertigt mit Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Berichterstatter:** Prof. Dr. med. O. Genzel-Boroviczény

**Mitberichterstatter:** PD Dr. med. Patrick Möhnle

PD Dr. med. Susanne Jonat

**Dekan:** Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.01.2022

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Eidesstattliche Erklärung .....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Einleitung .....	7
2 Fragestellung .....	9
3 Patienten und Methoden .....	11
3.1 Studiendesign .....	11
3.1.1 Ethische und rechtliche Grundlagen .....	11
3.1.2 Patientenkollektiv.....	11
3.2 Definitionen.....	13
3.2.1 Definition der Auswahlkriterien .....	13
3.2.2 Definitionen relevanter Faktoren und Parameter für die Datenerhebung und Auswertung .....	13
3.3 Statistische Methoden.....	19
3.4 NeoPlnS-Studie: Überblick, Scoring-System und Risikokategorien.....	21
4 Teil 1: Vergleich der Standardtherapie (LMU München) mit der PCT-abhängigen Antibiotikatherapie (NeoPlnS-Studie) .....	24
4.1 Ergebnisse.....	24
4.1.1 Grundcharakteristika und Basisdaten .....	24
4.1.2 Initiation der Antibiotikatherapie.....	28
4.1.3 Dauer der Antibiotikatherapie .....	28
4.1.4 Frühzeitige Beendigung der Antibiotikatherapie.....	30
4.1.5 Dauer des Klinikaufenthalts .....	31
4.1.6 Reinfektion/ Letalität .....	31
4.1.7 Positive Blutkultur .....	31
4.2 Diskussion .....	32
4.2.1 Beurteilung der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen.....	32
4.2.2 Initiation der Antibiotikatherapie.....	33
4.2.3 Dauer der Antibiotikatherapie .....	35
4.2.4 Dauer des Klinikaufenthalts .....	37
4.2.5 Reinfektion/ Letalität .....	38
5 Teil 2: Infektionsdiagnostik: Blutbild und laborchemische Infektionsparameter .....	39
5.1 Ergebnisse.....	39
5.1.1 Leukozytenzahl .....	39
5.1.2 Thrombozytenzahl.....	41
5.1.3 IL-6 und CRP.....	42
5.2 Diskussion .....	48

5.2.1 Leukozytenzahl .....	49
5.2.2 Thrombozytenzahl.....	50
5.2.3 IL-6.....	51
5.2.4 IL-8.....	55
5.2.5 CRP.....	56
5.2.6 PCT.....	58
5.2.7 Fazit zu den zur Verfügung stehenden Infektionsparametern .....	62
6 Teil 3: Datenanalyse der Münchner Daten.....	64
6.1 Ergebnisse.....	64
6.1.1 Erregernachweis und -spektrum .....	64
6.1.1.1 Anteil positiver Erregernachweise .....	64
6.1.1.2 Verunreinigungen.....	65
6.1.1.3 Positive Blutkultur .....	65
6.1.1.4 Erregerspektrum .....	66
6.1.1.5 Candidasepsis .....	67
6.1.2 B-Streptokokken-Prophylaxe .....	68
6.1.2.1 Mütterliche GBS-Besiedlung .....	68
6.1.2.2 Prophylaktische Antibiotikagabe der Mutter .....	69
6.2 Diskussion .....	71
6.2.1 Erregernachweis.....	71
6.2.2 B-Streptokokken-Prophylaxe .....	72
6.2.3 Frühzeitige Beendigung der Antibiotikatherapie.....	77
7 Limitationen der Studie.....	79
8 Ausblick.....	82
9 Zusammenfassung.....	84
10 Abbildungsverzeichnis.....	87
11 Tabellenverzeichnis.....	88
12 Literaturverzeichnis .....	89
13 Anhang.....	93
14 Danksagung.....	96

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation 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 eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 22.01.2022

Franziska Hausmann

# Abkürzungsverzeichnis

<u>Abkürzung</u>	<u>Bedeutung</u>
AIS	Amnioninfektionssyndrom
APGAR(-Index)	Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen u. Reflexe eines Neugeborenen
BE	Base Excess/Basendefizit
CRP	C-reaktives Protein
E. coli	Escherichia coli
EOS	Early Onset Sepsis
GA	Gestationsalter
GBS	Gruppe-B-Streptokokken
GG	Geburtsgewicht
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistungen
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IQR	Interquartilsabstand
i. v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LOS	Late Onset Sepsis
LT	Lebenstag(e)
n/total	Anzahl/Gesamtzahl
NA-pH	Nabelschnurarterien pH-Wert
NeoPInS-Studie	„Neonatal Procalcitonin Intervention Study“
NIQ	Neonatales Informationssystem zur Qualitätssicherung (Markenname für ein elektronisches Datensystem)
PCT	Procalcitonin
spec.	species
SS	Schwangerschaft(en)
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
Staph.	Staphylococcus

# 1 Einleitung

Der Verdacht auf eine Sepsis des Neugeborenen ist einer der häufigsten Gründe für eine stationäre Aufnahme und Antibiotikatherapie im frühen Neugeborenenalter. Die Inzidenz der Early Onset Sepsis (EOS) mit Erregernachweis in Blut u./o. Liquor liegt für Reifgeborene bei ca. 1/1000, die Inzidenz einer klinischen Neugeborenensepsis um das 10 - 30-fache höher. [1]

Faktoren, wie ein niedrigerer medizinischer Versorgungsstandard, oder ein niedrigeres Geburtsgewicht (GG), können zu einer deutlich höheren Inzidenz führen, und stehen in engem Zusammenhang mit den jährlich etwa 1,4 Millionen Neugeborenen, die weltweit an Infektionen versterben [2].

Eine frühe Diagnose ist entscheidend für eine erfolgreiche Therapie und gute Überlebenschancen, und stellt bis heute eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar [3, 4]. Da nur ein Erregernachweis im Blut oder Liquor einen 100-prozentigen Nachweis für eine EOS darstellt, und dieser in den wenigsten Fällen gelingt, ist eine frühe sichere Diagnose schwierig bis unmöglich. Darüber hinaus kann auch ohne positiver Blutkultur eine schwerwiegende Infektion vorliegen, wodurch sich eine Abgrenzung infizierter und nicht-infizierter Patienten als schwierig gestaltet. Sofern die klinische Symptomatik und die in den Abstrichen nachgewiesenen Erreger verdächtig wirken, kann trotz negativer Blutkultur von einer Erkrankung ausgegangen werden, wobei die klinischen Zeichen und Symptome oft unspezifisch und schwer zu deuten sind [5].

In Folge werden viele Reifgeborene während ihrer ersten Lebensstage (LT) vorsorglich bei Verdacht auf Sepsis mit Antibiotika therapiert, und damit einhergehend, viele Reifgeborene „unnötig“ antibiotisch behandelt [3].

Häufige Antibiotikagaben, insbesondere der Breitspektrumantibiotika, sind eine zentrale Ursache der steigenden globalen Prävalenz für Antibiotikaresistenzen, und somit prinzipiell eine Gefahr für jeden, da dies auf längere Sicht zwangsläufig zu nicht behandelbaren Infektionen führt. Es wird für möglich gehalten, dass ab 2050 jährlich etwa 10 Millionen Menschen auf Grund von Antibiotikaresistenzen sterben könnten. [6] Schon jetzt versterben in der EU jährlich ca. 33.000 Menschen durch Antibiotika-resistente Erreger, in Deutschland ca. 2.400 Menschen [7].

Hinzu kommen die damit verbundenen Kosten, sowohl für die antibiotische Behandlung selbst, als auch für den längeren Klinikaufenthalt.

Hier ist außerdem der Gedanke an alle damit verbundenen Unannehmlichkeiten für Kind und Eltern aufzugreifen. Da die Antibiotikatherapie häufig intravenös (i. v.) erfolgt, geht dies oftmals mit einer Trennung von Mutter und Kind in den ersten LT einher, sowie mehrfachen

Punktionen. Die Gefahr möglicher Komplikationen wie beispielsweise Ekzemen oder Allergien, verursacht durch eine Störung der mikrobiellen Flora, ist bei intravenöser, sowie oraler Gabe, zu nennen. [8, 9]

Die Neugeborenenensepsis gehört dennoch zu den Krankheiten, in denen eine früh beginnende Antibiotikatherapie unvermeidlich bleibt. Die Messung einiger etablierter laborchemischer Entzündungsmarker, wie beispielsweise dem C-reaktivem Protein (CRP) kann hierbei Aufschluss über die Infektion geben, und bei der Entscheidung zur Beendigung der Antibiotikatherapie hilfreich sein. Neben dem CRP können Leukozytenzahl, Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8), sowie das Procalcitonin (PCT) zu Rate gezogen werden [10].



## 2 Fragestellung

Um zu entscheiden, wann das Antibiotikum wieder abgesetzt werden kann, werden in München als Standardmethode die Entzündungsparameter im Blut bestimmt. Man orientiert sich in erster Linie an den Werten des IL-6 und des CRP.

Die Studie „Neonatal Procalcitonin Intervention Study“ (NeoPInS) beschäftigt sich mit genau dieser Thematik und stellt die neue Möglichkeit der PCT - abhängigen Antibiotikatherapie vor. Anstatt des IL-6 und CRP wird anhand des PCT-Wertes im Blut entschieden, wann die Antibiotikagabe beendet wird. Laut der Studie führt dies zu einer deutlichen Verkürzung der Dauer der Antibiotikatherapie, was einen erheblichen Vorteil darstellen würde. [8]

Im Mittelpunkt vorliegender Arbeit steht der Vergleich der Dauer der Antibiotikatherapie der behandelten Kinder in den Neonatologien des Klinikums der LMU München (Antibiotikatherapie abhängig von IL-6 und CRP) mit der Dauer der Antibiotikatherapie der behandelten Kinder in der NeoPInS-Studie (Antibiotikatherapie abhängig von PCT), und somit ein Rückschluss auf die Frage, ob die PCT-abhängige Antibiotikatherapie wirklich zu einer kürzeren Behandlungszeit führt als die Standardtherapie in München.

Außerdem soll in dieser Arbeit diskutiert werden, wann und nach welchen Kriterien eine Antibiotikatherapie initiiert wird. In der Publikation der NeoPInS-Studie wird ein Scoring-System vorgestellt, das Risikofaktoren, sowie Blutwerte und die klinische Symptomatik erfasst [8]. Die Entscheidung, bei welchen Kindern eine Antibiotikatherapie begonnen werden sollte, bedingt immer eine individuelle Einschätzung und ärztliche Untersuchung. Ein derartiges Scoring-System könnte jedoch als Leitfaden dienen, um die ärztliche Untersuchung und individuelle Einschätzung zu ergänzen.

Dieser Fragestellung möchte ich mich genauer widmen, und letztlich kritisch beleuchten, ob bei der Standardtherapie in München Patienten antimikrobiell behandelt wurden, welche im Rahmen der Kriterien der NeoPInS-Studie keine antimikrobielle Behandlung bekommen würden.

Vor diesem Hintergrund sollen die Vor- und Nachteile der gegenwärtig zur Sepsisdiagnose zur Verfügung stehenden Entzündungsparameter erläutert werden, mit besonderem Augenmerk auf dem PCT. Hierfür sollen u. a. die Dauer des Klinikaufenthaltes und mögliche Todesfälle und Reinfektionen in München, sowie in der NeoPInS-Studie analysiert werden.

Eine detaillierte Analyse einiger relevanter Nebenaspekte schließt sich an. Hierbei möchte ich mich in erster Linie auf einen möglichen Zusammenhang dieser Nebenaspekte zu unserer zentralen Fragestellung, der Antibiotikainitiation und -dauer, konzentrieren. Ein möglicher Einfluss einer B-Streptokokken-Prophylaxe, sowie einer Mindestbehandlungsdauer vor

Absetzen einer antibiotischen Therapie soll dargestellt werden. Es folgt eine Analyse der Erregernachweise und des Erregerspektrums, sowie deren Auswirkungen auf Therapieentscheidungen.

## 3 Patienten und Methoden

### 3.1 Studiendesign

#### 3.1.1 Ethische und rechtliche Grundlagen

Es handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse, bei der auf die Akten der Patienten zugegriffen wurde. Die Daten der Patienten wurden hierfür pseudonymisiert, sodass eine Zuordnung der Studiennummer zum passenden Patienten nur durch direkt mit der Studie betraute Personen möglich war. Eine Weitergabe der Daten fand nicht statt. Die Untersuchung wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung von 1996 durchgeführt. Zudem wurde vor Beginn der Studie die Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München eingeholt.

#### 3.1.2 Patientenkollektiv

In die Studie mit aufgenommen wurden alle Reifgeborenen, die vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2016 an einem der beiden Standorte der Neonatologie des Klinikums der LMU München, in der Innenstadt oder Großhadern, behandelt wurden und alle der folgenden Kriterien aufweisen: Ein Reifealter von 37 - 42 Wochen, ein GG von 2500 - 5000 g und Verdacht auf eine EOS.

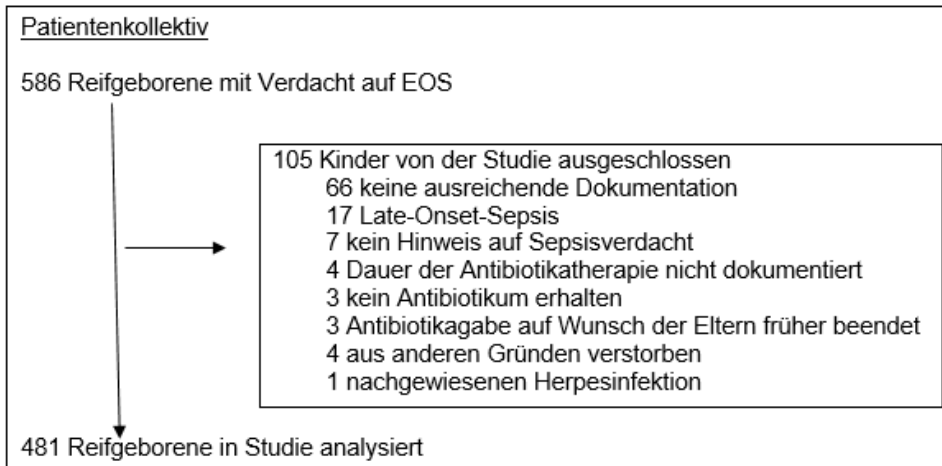
Kinder, die bereits im Kreissaal verstarben, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurde in dem genannten Zeitraum eine Anzahl von 586 Frühgeborenen, die unsere festgelegten Kriterien erfüllten, wegen einem Verdacht auf eine EOS behandelt. Davon wurden, wie in Abb. 1 dargestellt, 105 Kinder aus unterschiedlichen Gründen von der Studie ausgeschlossen.

Bei 66 Kindern war keine ausreichende Dokumentation in der Akte vorhanden. 17 Kinder wurden ausgeschlossen, da bei ihnen eine Late Onset Sepsis (LOS) vorlag, sowie weitere 7 Kinder, weil kein Hinweis auf Sepsisverdacht in der digitalisierten Akte auffindbar war. Letzteres lässt sich am wahrscheinlichsten durch eine fehlerhafte Übertragung der Patientendaten in das digitale System erklären und die darauffolgende automatisierte Filterung durch das elektronische Datensystem „Neonatales Informationssystem zur Qualitätssicherung“ (NIQ).

Weitere 4 Kinder wurden ausgeschlossen, weil die Dauer der Antibiotikatherapie nicht dokumentiert war, sowie 3 Kinder, die kein Antibiotikum erhalten hatten, und 3 Kinder, deren Antibiotikagabe auf Wunsch der Eltern früher beendet wurde. Zudem wurden 4 Kinder, die aus anderen Gründen verstarben, und 1 Kind mit einer nachgewiesenen Herpesinfektion nicht in die Studie mit aufgenommen.

Somit wurden in der Studie die Daten von insgesamt 481 Reifgeborenen analysiert.



**Abb. 1: Patientenkollektiv**

## 3.2 Definitionen

### 3.2.1 Definition der Auswahlkriterien

- Reifgeboren: Das Gestationsalter (GA) beschreibt den Zeitraum ab dem ersten Tag der letzten Menstruation, und kann sowohl in Wochen, als auch in Tagen angegeben werden. Neugeborene können abhängig ihres GA in Frühgeborene (GA < 37 vollendete Wochen, bzw. < 259 d), Reifgeborene (GA 37 - 41 Wochen, bzw. 259 - 293 d) und übertragene Neugeborene (GA ab 42 Wochen, bzw. ab 294 d) unterteilt werden [11]. In diese Studie wurden nur Reifgeborene aufgenommen.
- EOS: Die Sepsis des Neugeborenen lässt sich anhand des Alters bei Sepsisbeginn unterteilen in eine sich früh manifestierende Infektion (EOS), sowie eine sich erst später entwickelnde Form (LOS). Die EOS tritt innerhalb der ersten 72 h auf, während die LOS sich erst nach dem 3. LT manifestiert. EOS und LOS unterscheiden sich zudem im Erregerspektrum und Infektionsweg.  
Abzugrenzen ist die nosokomiale Sepsis, die zwar, wie die LOS, erst im späteren Verlauf (72 h nach Aufnahme in Klinik) auftritt und ein ähnliches Erregerspektrum aufweist, die jedoch im Krankenhaus erworben wurde [2].  
Die Definitionen in der Literatur variieren. So werden Richtwerte, beispielsweise für Reifgeborene, Frühgeborene, oder eine Infektion mit Gruppe-B-Streptokokken (GBS) unterschieden und teils abweichend definiert [2, 12].  
Unsere Studie übernahm die zuvor genannte Definition der EOS. In die Studie aufgenommen wurden alle Kinder, bei denen die behandelnde Ärzte einen Verdacht auf eine EOS dokumentierten, und in Folge eine Antibiotikatherapie initiierten. Worauf der Verdacht begründete, spielte für die Auswahl der Kinder keine Rolle.

### 3.2.2 Definitionen relevanter Faktoren und Parameter für die Datenerhebung und Auswertung

#### Maternale Risikofaktoren und Geburt

- Blasensprung: Als maternaler Risikofaktor wurde sowohl ein vorzeitiger Blasensprung < 18 h gewertet, als auch ein prolongierter Blasensprung ab einer Dauer von 18 h.
- Amnioninfektionssyndrom (AIS): Als Risikofaktor wurde sowohl ein Nachweis, als auch ein Verdacht auf AIS gewertet.
- Geburtsmodus: Sekundäre Sektio, Notsektio und Resektio wurden als Sektio gewertet.
- Sonstige Geburtsrisiken: Folgende Punkte wurden als sonstige Risikofaktoren für die Geburt zusammengefasst: Fieber der Mutter während der Geburt,

Entzündungszeichen der Mutter, Ureaplasma parvum Infektion, Citrobacter Infektion, Harnwegsinfektion der Mutter, 3MRGN vaginal oder im Analabstrich, Grünes Fruchtwasser, vaginale, intrapartale, uterine, frühzeitige (vor der 28.

Schwangerschaftswoche (SSW)) Blutungen, Einblutungen in die Plazenta.

- Folgende Punkte wurden als unauffällig (bzw. negativ) angenommen, sofern es in der Akte nicht anders dokumentiert wurde: Blasensprung, AIS, vorangegangener Abort/Schwangerschaftsabbruch/extrauterine Schwangerschaft (SS), prophylaktische Antibiotikagabe der Mutter, sonstige Geburtsrisiken.

Ein nicht dokumentierter Befund in folgenden Punkten wurde dagegen als unbekannt in die Auswertung aufgenommen: Geburtsmodus, GA, Parität, Graviddität, GBS-Infektion der Mutter.

### Kindliche Risikofaktoren und Diagnose

Im Folgenden genannte Einteilungen in einen „kritischen“ und „nicht-kritischen“ Bereich einiger Parameter nehmen Messwerte ab einem gewissen Grenzwert als Risikofaktor für eine EOS an. Als Grenzwerte wurden dabei die vom Labor angegebenen altersangepassten Grenzwerte verwendet.

- Sepsisbeginn: Der Sepsisbeginn wurde definiert als das Alter des Reifgeborenen zu dem Zeitpunkt, in dem die Diagnose Verdacht auf Sepsis gestellt wurde.
- Für alle genannten kindlichen Risikofaktoren gilt: Betrachtet wurden Symptome am Tag des Sepsisbeginn (entspricht nicht automatisch dem ersten LT).
- APGAR (Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen und Reflexe eines Neugeborenen): Bewertet in der ersten, 5. und 10. Lebensminute. Der APGAR wurde als kritisch definiert, wenn mind. einer der Werte  $\leq 5$  annahm.
- Nabelschnurarterien pH-Wert (NA-pH): Als Azidose wurde ein Wert  $\leq 7,2$ , sowie als signifikante Azidose ein Wert  $\leq 7,0$  angenommen.
- Basendefizit (BE): Ein BE  $\leq - 10$  wurde als kritisch gewertet.
- Temperatur: Eine Hyperthermie wurde mit einer Temperatur  $> 37,5$  ° C festgelegt, eine Hypothermie mit  $< 36$  ° C. Als kritisch bewertet wurde, sobald einer der gemessenen Werte außerhalb des festgelegten Bereichs lag, oder eine Temperaturinstabilität diagnostiziert wurde, d. h. eine Temperatur unter  $36,5$  ° C vorlag, und in Folge Maßnahmen ergriffen wurden (z.B. Wärmebehandlung, Haut zu Haut Kontakt mit Mutter). Hypothermiebehandlungen wurden nicht als kritisch angenommen.
- Herzfrequenz: Eine Tachykardie wurde mit einer Herzfrequenz von  $> 200$  Schläge/min und eine Bradykardie mit  $< 100$ /min festgelegt.

- Hypotension: Kinder, die eine NaCl-Infusion erhielten, wurden als arteriell hypoton eingestuft.
- Atmung: Eine Atemfrequenz von 40 - 60 Atemzüge/min wurde als Normbereich festgelegt. Eine Abweichung aus dem Normbereich, Apnoen, Dyspnoen, Nasenflügeln, Stridor und Beatmung wurden als kritisch gewertet. Sättigungsabfälle u./o. Stöhnen ohne andere Anzeichen wurden nicht als kritisch aufgenommen.
- Typische klinische Symptomatik: Als zutreffend bewertet, wenn mind. eines der folgenden Symptome eintrat: reduzierter Allgemeinzustand, auffälliges Munddreieck/Zyanose, Blässe, Kapilläre Füllungszeit > 2 sek, kühle Extremitäten, neurologische Symptome (schlapp/neurologisch hypoton/Lethargie), Trinkunlust, verringerter Muskeltonus, Reanimation.
- Reanimation: Im Falle einer Reanimation wurden Atmung, Hypotension, Herzfrequenz und die typischen klinischen Zeichen als kritisch definiert.
- Alle folgenden Punkte wurden als unauffällig (bzw. negativ) angenommen, sofern es in der Akte nicht anders dokumentiert wurde: Temperatur, Herzfrequenz, Hypotension, Atmung, Typische klinische Symptomatik.  
Ein nicht dokumentierter Befund des GG, NA-pH, APGAR, BE, Alter zu Sepsisbeginn und Dauer des Klinikaufenthalts wurde dagegen als unbekannt in die Auswertung aufgenommen.

## Therapie

- Dauer der Antibiotikatherapie: Der Tag der ersten und der letzten Antibiotikagabe wurden mitgezählt. (z. B. „Bis zum 5. Tag“ und „nach dem 5. Tagen abgesetzt“ würde beides als 5 d in die Wertung eingehen. „Wurde am 5. Tag abgesetzt“ suggeriert dagegen, am 5. Tag habe es keine Antibiotikagabe mehr gegeben, und würde deshalb als 4 d in die Wertung eingehen.)  
Die Dauer der Antibiotikagabe bezieht sich auf die Erstinfektion. Wenn eine ohne Unterbrechung direkt vorhergegangene oder anschließende Antibiotikatherapie in einem externen Klinikum bekannt war, wurde diese in die Wertung mit einbezogen. Eventuelle erneute Antibiotikagabe nach Absetzen des Antibiotikums im Falle einer Reinfektion wurde nicht mit einbezogen.  
Waren zwei unterschiedliche Angaben zur Dauer der Antibiotikatherapie in den Akten dokumentiert, wurde der Durchschnittswert berechnet. Wären in den Akten eines Kindes beispielsweise die Angaben „insgesamt 3 Tage“ und „1. - 4.3.17“ (entspricht einer Dauer von 4 d) beide zu finden, würde eine Dauer von 3,5 d in die Wertung aufgenommen werden.

- Alle Fälle, bei denen die Antibiotikagabe innerhalb der ersten 48 h beendet wurde, wurden als frühzeitige Beendigung der Antibiotikatherapie zusammengefasst. Alle Fälle, in denen zwei unterschiedliche Angaben zur Dauer der Antibiotikatherapie (3 d und 2 d) in der Akte dokumentiert waren, und sich auf Grund der oben genannten Definition eine Dauer von 2,5 d ergab, wurden zudem als frühzeitige Beendigung der Antibiotikatherapie definiert, da eine ursprüngliche Dauer der Antibiotikatherapie von 2 d (bzw.  $\leq 48$  h) nicht auszuschließen war.
- Antibiotikagruppe: In die Wertung aufgenommen wurde die zu Beginn der Sepsis verordnete Antibiotikagruppe, d. h. später verordnete Antibiotikagruppen (z. B. nach Abstrich) wurden vernachlässigt. In allen Fällen wurde eine Therapie mit einer Kombination von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika angenommen, sofern nichts anderes in der Akte vermerkt war, da dies der Standardtherapie bei EOS in der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München entspricht. Wurde mit unterschiedlichen Antibiotikagruppen therapiert (beispielsweise zwei  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und ein Aminoglykosid), wurde die von der Standardtherapie abweichende Form in die Wertung aufgenommen (im Beispiel: Aminoglykosid).
- Dauer des Klinikaufenthalts: Aufnahme- und Entlassungstag wurden mitgezählt. Ein vorhergegangener oder anschließender Klinikaufenthalt wurde nicht mit einberechnet.
- Reinfektion: Als Reinfektion wurde ein erneuter CRP Anstieg innerhalb der ersten 14 Tagen nach Absetzen der Antibiotikatherapie definiert. Sekundäre Infektionen wurden nicht in die Wertung aufgenommen.
- Tod: Der Tod des Neugeborenen in Folge der Sepsis wurde auf innerhalb des ersten Monats nach Absetzen der Antibiotikatherapie festgelegt.

### Laborparameter

- Folgende Werte wurden in Anlehnung an Obladen et al. als kritisch definiert: CRP  $\geq 1$  mg/dl; IL-6  $\geq 30$  pg/ml; Leukozytenzahl  $\geq 30$  G/l oder  $\leq 5$  G/l; Thrombozytenzahl  $\leq 100$  G/l oder  $\geq 400$  G/l [11, S. 524].
- CRP:
  - a) Bewertet wurde jeweils der am weitesten von der Norm abweichende Wert am Tag des Sepsisbeginn.
  - b) War für den Tag des Sepsisbeginn kein Wert dokumentiert, wurde der am weitesten von der Norm abweichende Wert des Vortags gewählt.
  - c) Fiel der Sepsisbeginn auf den ersten LT, und es war kein Wert dokumentiert, wurde der am weitesten von der Norm abweichende Wert am zweiten LT gewählt.



- Diese Definition stellt sicher, das Problem zu umgehen, dass das Alter nicht in Lebensstunden, sondern in Tagen dokumentiert ist. (Würde bei einem beispielsweise um 23.30 Uhr geborenem Kind die erste CRP-Messung erst um 0:30 des Folgetages erfolgen, würde dies somit auch in die Wertung eingehen.)
- d) War nach genannten Kriterien kein Wert in der Akte notiert, wurde der Wert als „unbekannt“ festgehalten.
- IL-6:  
Zusätzlich zu den genannten Kriterien zur Bewertung des CRP gilt: Falls einer der Werte an den drei Tagen vor dem notierten Sepsisbeginn im kritischen Bereich lag, wurde der IL-6-Wert als kritisch gewertet, und der am weitesten von der Norm abweichende Wert erfasst (auch wenn der Wert am Tag des Sepsisbeginn im Normalbereich lag, oder nicht dokumentiert war).
  - Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl:  
Abweichend von den oben genannten Kriterien zur Bewertung des CRP gilt: Bewertet wurde jeweils der erste Wert am Tag des Sepsisbeginn, da der Wert sowohl nach oben, als auch nach unten einen kritischen Wert erreicht, und somit ein am weitesten von der Norm abweichender Wert schwierig zu definieren wäre.  
Zusätzlich zu den genannten Kriterien gilt: Falls einer der Werte während der Antibiotikatherapie kritischen Bereich lag, wurde der Wert als kritisch definiert, und der am weitesten von der Norm abweichende Wert erfasst (auch wenn der Wert am Tag des Sepsisbeginn im Normalbereich lag, oder nicht dokumentiert war).
  - Als Maximalwert des IL-6 und CRP wurde der höchste dokumentierte Wert in den ersten 7 Tagen ab Sepsisbeginn festgelegt. Werte bei eventueller Reinfektion wurden nicht miteinbezogen.
  - CRP und IL-6 wurden auf die erste Kommastelle gerundet (z. B. 1,7 mg/dl), sowie Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl auf ganze Zahlen (z. B. 202 G/l). (So kann eine Leukozytenzahl von 5 G/l ursprünglich als 5,4 G/l dokumentiert gewesen sein, wird in der Wertung jedoch als  $\leq 5$  G/l, und somit im kritischen Bereich gesehen.)

### Erregernachweis

- Es wurden nur Erregernachweise der Erstinfektion betrachtet.
- Alle Fälle einer möglichen Candidasepsis wurden als Einzelfälle besprochen und anschließend als Candidasepsis definiert (s. Tab. 21). In den anderen Fällen wurden *Candida albicans* und *Candida glabrata* nicht als ursächlicher Erreger angenommen und vernachlässigt.
- Blut /Liquor:  
Alle Fälle einer positiven Blutkultur wurden im Einzelfall besprochen.

Ein Nachweis von *Staphylococcus (Staph.) epidermidis*, *Rothia species (spec.)* und *Kocuria micrococcus kristinae* wurde als Verunreinigung angenommen.

Der Erregernachweis im Blut wurde als negativ angenommen, sofern es in der Akte nicht anders dokumentiert wurde.

Als positiver Erregernachweis im Blut wurde der Nachweis von *Staph. haemolyticus*, *Klebsiella oxytoca spec.*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Staph. aureus* und *Enterococcus faecium* festgelegt.

- Andere Abstriche:

Eine bakterielle Besiedlung durch *Staph. epidermidis*, sowie *Staph. hominis* und Laktobazillen wurden als harmlos eingestuft, und vernachlässigt. Des Weiteren wurden Sporenbildner nicht in die Wertung mit aufgenommen.

Alle sonstigen vorgefundenen Bakterienarten wurden als möglicher Auslöser der EOS angenommen, und als positiver Erregernachweis „in anderen Abstrichen“ gewertet (s. Tab. 20).

Hierbei wurden folgende bakterielle Abstriche in die Analyse aufgenommen:

Fruchtwasser, Plazenta, Ohr, Nase, Magen, Rachen, Anal, Tracheal/Endotracheale Absaugung, Urin, Nabel, Wunde/Pustel, Venenkatheter.

Dagegen wurde eine bakterielle Besiedlung in folgenden Abstrichen und Sekreten als nicht aussagekräftig angenommen und vernachlässigt: Tubusspitze, Vaginal, Labien, Auge, Haut.

- Sofern es in der Akte nicht anders dokumentiert wurde, wurde die bakterielle Besiedlung als negativ definiert.

### 3.3 Statistische Methoden

Die klinischen Daten wurden mit NIQ erhoben und anschließend mithilfe der digitalen Patientenakten kontrolliert und ergänzt. Die Datensammlung erfolgte mit Microsoft Excel 2016, die anschließende deskriptive und statistische Auswertung mit GraphPad Prism Version 5.02.

Metrische Variablen wurden mithilfe des Medians mit Interquartilsabstand (IQR) und des Mittelwerts mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) analysiert, für kategoriale Variablen wurden die Häufigkeiten berechnet, und als Anzahl//Gesamtzahl (n/total) bzw. in % angegeben.

Die statistische Auswertung wurde mittels Wilcoxon signed rank test, Mann Whitney test, sowie Chi-square test durchgeführt.

Der Wilcoxon signed rank test ermöglicht einen Vergleich des Medians einer Stichprobe mit einem hypothetischen Median. Es wird die Differenz von hypothetischem und aktuellem Median (Diskrepanz), sowie der p-Wert bestimmt. In vorliegender Arbeit erfolgte die Analyse der Dauer der Antibiotikatherapie und der Dauer des Klinikaufenthalts mithilfe dieses Tests, wobei als hypothetischer Median der Vergleichswert der NeoPInS-Studie herangezogen wurde.

Der Mann Whitney test prüft auf signifikante Unterschiede zweier unverbundener Stichproben mit quantitativen Merkmalen. Dabei wird jedem Wert beider Stichproben der Größe nach ein Rang zugeordnet, eine Rangsumme jeder Stichprobe errechnet, und in Abhängigkeit derer die Testgröße U, sowie der p-Wert und somit die statistische Signifikanz bestimmt. Dieser Test wurde durchgeführt bei der Auswertung der Dauer der Antibiotikatherapie in Abhängigkeit der Leukozyten- und Thrombozytenzahl, sowie der Auswertung der Maximalwerte und CRP- und IL-6-Werten bei Sepsisbeginn in Abhängigkeit der Risikokategorie.

Die Auswertung der Risikokategorien in Abhängigkeit einer mütterlichen GBS-Besiedlung, oder prophylaktischen Antibiotikagabe der Mutter erfolgte mithilfe des Chi-square tests, der einen Vergleich zweier unverbundenen Stichproben mit qualitativen Merkmalen ermöglicht. Die absoluten Häufigkeiten bestimmter Merkmale verschiedener Stichproben wurden in eine Kontingenztafel eingetragen, und anschließend der p-Wert ermittelt.

Statistisch signifikante Unterschiede wurden durch den p-Wert beschrieben, wobei bei p-Werten  $< 0,05$  eine statistische Signifikanz angenommen wurde. Zudem wurden p-Werte  $< 0,01$  als statistisch hoch signifikant, p-Werte  $< 0,001$  als statistisch höchst signifikant, und p-Werte  $< 0,0001$  als statistisch allerhöchst signifikant definiert.

Herangezogene Werte und Ergebnisse aus der NeoPlnS-Studie beziehen sich ausschließlich auf die intention-to-treat-Untersuchungen. Jegliche Ergebnisse der per-protocol-Untersuchungen werden vernachlässigt. Dies gilt für die komplette Arbeit, und wird im Folgenden nicht mehr jedes Mal erwähnt.

Lücken in der Dokumentation waren vorhanden. Systematische Fehler sind durch die Formulierung der Annahmen (vgl. Gliederungspunkt 3.2.2) minimiert.

### 3.4 NeoPInS-Studie: Überblick, Scoring-System und Risikokategorien

Für ein besseres Verständnis soll Abb. 2 einen Überblick über die wesentlichen Inhalte der NeoPInS-Studie geben.

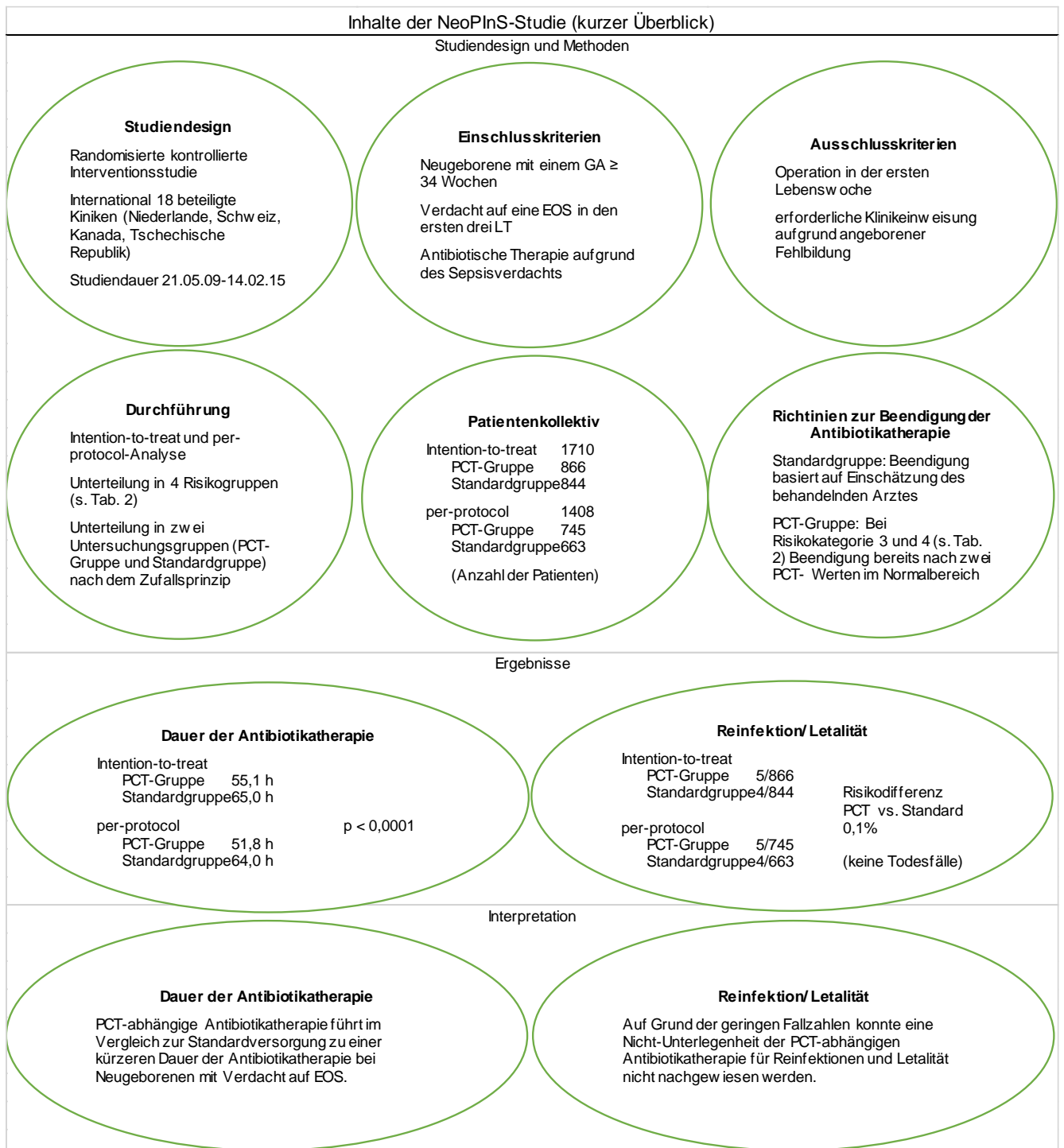


Abb. 2: Inhalte der NeoPInS-Studie (kurzer Überblick) [8, 9]

Eine Diagnose der EOS ist aufgrund von fehlenden spezifischen und eindeutigen Symptomen schwierig. In der Publikation der NeoPInS-Studie wird ein Scoring-System vorgestellt, anhand dessen alle Neugeborenen in vier Risikokategorien eingeteilt werden [8]. Die Entscheidung, bei welchen Kindern eine Antibiotikatherapie begonnen werden sollte, bedingt immer eine individuelle Einschätzung und ärztliche Untersuchung. Ein derartiges Scoring-System könnte jedoch als Leitfaden dienen, um die ärztliche Untersuchung und individuelle Einschätzung zu ergänzen. Genanntes Scoring-System der NeoPInS-Studie wurde für vorliegende Studie übernommen, um einen möglichst präzisen Vergleich zu ermöglichen. Die Ergebnisse dieser Studie bauen somit maßgeblich auf der Einteilung der Patienten in Abhängigkeit des Scoring-Systems auf.

Der Score der NeoPInS-Studie vergibt je einen Punkt für Risikofaktoren, klinische Symptome, und Laborergebnisse (s. Tab. 1). Daraus ergibt sich ein möglicher Total Score von 0 - 3 Risikopunkten, wobei 0 Punkte als Hinweis auf ein geringes, und 3 Punkte als Hinweis auf ein hohes Sepsisrisiko stehen.

Scoring-System nach NeoPInS		
		Total Score
<b>Risikofaktoren:</b>		
Mutter GBS positiv		
Mutter AIS (Fieber > 38,5 °C; fetale Tachykardie)		
Vorzeitiger Blasensprung > 18 h <i>[Vorzeitiger Blasensprung u./o. prolongierter Blasensprung ≥ 18 h]*</i>		
GA < 37 SSW <i>[Kinder mit einem GA &lt; 37 SSW waren von der Studie ausgeschlossen]*</i>		
Ergebnis A:	wenn 0 Punkte erfüllt: wenn ≥ 1 Punkt erfüllt:	0 1
<b>Klinische Symptome:</b>		
Atemstörung o. Apnoe		
Tachy-/Bradykardie		
arterielle Hypotension u./o. verminderte Durchblutung <i>[u./o. Kapilläre Füllungszeit &gt; 2 sek, Blässe, kühle Extremitäten, auffälliges Munddreieck/Zyanose]*</i>		
Hypo-/Hyperthermie <i>[u./o. Temperaturinstabilität]*</i>		
Krampfanfall, schlaffes Erscheinen, Hyperexzitabilität o. Lethargie <i>[u./o. verringerter Muskeltonus]*</i>		
Erbrechen, Trinkunlust o. Ileus <i>[reduzierter Allgemeinzustand u./o. Reanimation]*</i>		
Ergebnis B:	wenn 0 Punkte erfüllt: wenn ≥ 1 Punkt erfüllt:	0 1
<b>Laborergebnisse</b>		
Leukozytenzahl < 5 G/l <i>[Leukozytenzahl ≤ 5 G/l]*</i>		
CRP > 1 mg/dl <i>[CRP ≥ 1 mg/dl]*</i>		
Ergebnis C:	wenn 0 Punkte erfüllt: wenn ≥ 1 Punkt erfüllt:	0 1
<b>Total Score = Ergebnis A + Ergebnis B + Ergebnis C =</b> Möglicher Totalscore		0 - 3

\*Kursiv in eckigen Klammern: Angepasste Definitionen in vorgelegter Studie der LMU München.

**Tab. 1: Scoring-System nach NeoPInS [8]**

Als zusätzliches Entscheidungskriterium dient die Blutkultur. Mit Hilfe des Total Scores und der Blutkultur werden die Patienten schließlich in 4 Risikogruppen unterteilt. Risikokategorie 1 (Infektion nachgewiesen) bedingt eine positive Blutkultur, Risikokategorie 2 (Infektion wahrscheinlich), 3 (Infektion möglich) und 4 (Infektion unwahrscheinlich) teilen das Merkmal einer negativen Blutkultur, werden jedoch zusätzlich in Abhängigkeit des Total Scores nach ihrem Risiko unterteilt (s. Tab. 2). [8]

Risikokategorien nach NeoPInS				
Kategorie	Interpretation		Blutkultur	Total Score
4	Infektion unwahrscheinlich	Risiko niedrig	neg	0/1
3	Infektion möglich	Risiko mittel	neg	2
2	Infektion wahrscheinlich	Risiko hoch	neg	3
1	Infektion nachgewiesen		pos	≥ 1

**Tab. 2: Risikokategorien nach NeoPInS [8]**

Die Unterteilung in Risikokategorien wurde nach beschriebenem Schema an die Patienten der vorliegenden Studie angewandt. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, mussten einige Definitionen hinzugefügt werden (s. Tab. 1\*).

## 4 Teil 1: Vergleich der Standardtherapie (LMU München) mit der PCT-abhängigen Antibiotikatherapie (NeoPInS-Studie)

Teil 1 widmet sich dem Vergleich der Standardtherapie (LMU München: Antibiotikatherapie abhängig von IL-6 und CRP) mit der PCT-abhängigen Antibiotikatherapie (NeoPInS-Studie). Besondere Aufmerksamkeit kommt hierbei der Dauer der Antibiotikatherapie zu, sowie der Frage, wann und nach welchen Kriterien eine Antibiotikatherapie initiiert wird.

### 4.1 Ergebnisse

#### 4.1.1 Grundcharakteristika und Basisdaten

Von den vom 01.01.2014 - 31.12.2016 im Bereich der Neonatologie der Kliniken der LMU München wegen Verdacht auf eine EOS behandelten Reifgeborenen konnten 481 in die Studie eingeschlossen werden.

Die Basisdaten der analysierten Patienten sind in der rechten Spalte in Tab. 3 dargestellt. Die ersten beiden Spalten stellen die entsprechenden Werte der NeoPInS-Studie dar.



Grundcharakteristika			
	NeoPnS		LMU München
	PCT-abhängige Antibiotikatherapie	Standardtherapie (Antibiotikatherapie u. a. abhängig von CRP)	Standardtherapie (Antibiotikatherapie u. a. abhängig von CRP und IL-6)
Geschlecht: w	358/866 (41 %)	352/844 (42 %)	191/481 (40 %)
GA [SSW] <i>[Kinder mit einem GA &lt; 37 SSW waren von der Studie ausgeschlossen]*</i>	39 (36 - 40)	39 (37 - 40)	40 (39 - 41)
GG [kg]	3,4 (2,8 - 3,7)	3,4 (2,9 - 3,7)	3,5 (3,1 - 3,8)
Geburtsmodus			
Spontangeburt	425/862 (49 %)	387/836 (46 %)	241/479 (50 %)
Sektio	312/862 (36 %)	310/836 (37 %)	138/479 (29 %)
Vakuumentzug o. Zangengeburt	125/862 (15 %)	139/836 (17 %)	100/479 (21 %)
NS-pH	7,22 (7,15 - 7,29)	7,22 (7,15 - 7,29)	7,26 (7,18 - 7,31)
APGAR			
1. Lebensminute	7 (5 - 9)	7 (5 - 9)	8 (6 - 9)
5. Lebensminute	8 (7 - 9)	8 (7 - 9)	9 (8 - 10)
10. Lebensminute	9 (8 - 10)	9 (8 - 10)	10 (9 - 10)
Risikofaktoren			
Mutter GBS positiv	119/863 (14 %)	127/836 (15 %)	57/303 (19 %)
Mutter AIS	165/863 (19 %)	163/836 (20 %)	216/481 (45 %)
Vorzeitiger Blasensprung > 18 h <i>[Vorzeitiger Blasensprung u./o. prolongierter Blasensprung ≥ 18 h]*</i>	207/863 (24 %)	188/836 (23 %)	129/481 (27 %)
GA 34 - 37 SSW <i>[Kinder mit einem GA &lt; 37 SSW waren von der Studie ausgeschlossen]*</i>	188/863 (22 %)	163/836 (20 %)	
Klinische Symptome			
Atemstörung o. Apnoe	514/863 (60 %)	508/836 (61 %)	277/481 (58 %)
Tachy-/Bradykardie	95/863 (11 %)	83/836 (10 %)	99/481 (21 %)
arterielle Hypotension u./o. verminderte Durchblutung <i>[u./o. Kapilläre Füllungszeit &gt; 2 sek, Blässe, kühle Extremitäten, auffälliges Munddreieck/Zyanose]*</i>	79/863 (9 %)	77/836 (9 %)	53/481 (11 %)
Hypo-/Hyperthermie <i>[u./o. Temperaturinstabilität]*</i>	154/863 (18 %)	127/836 (15 %)	181/481 (38 %)
Krampfanfall, verringerter Muskeltonus, Hyperexzitabilität o. Lethargie	74/863 (9 %)	91/836 (11 %)	
Erbrechen, Trinkunlust o. Ileus <i>[reduzierter Allgemeinzustand u./o. Reanimation]*</i>	59/863 (7 %)	56/836 (7 %)	381/481 (79 %)**
Laborergebnisse < 12 h <i>[Laborwerte wurden auch außerhalb der ersten 12 h in die Auswertung mit aufgenommen; für eine genauere Definition vgl. Gliederungspunkt 3.2.2]*</i>			
Leukozytenzahl < 5 G/l <i>[Leukozytenzahl ≤ 5 G/l]*</i>	21/858 (2 %)	14/834 (2 %)	7/460 (2 %)
CRP > 1 mg/dl <i>[CRP ≥ 1 mg/dl]*</i>	232/863 (27 %)	207/836 (25 %)	162/473 (34 %)
Kategorie			
1 = Infektion nachgewiesen	12/862 (1 %)	15/837 (2 %)	5/481 (1 %)
2 = Infektion wahrscheinlich = Risiko hoch	85/862 (10 %)	76/837 (9 %)	96/481 (20 %)
3 = Infektion möglich = Risiko mittel	405/862 (47 %)	383/837 (46 %)	250/481 (52 %)
4 = Infektion unwahrscheinlich = Risiko niedrig	350/862 (41 %)	360/837 (43 %)	130/481 (27 %)
unbekannt***	10/862 (1 %)	3/837 (0 %)	
Alter zu Beginn der Sepsis****	2,0 h (1,0 h - 12,0 h) <i>umgerechnet: 0,08 d (0,04 d - 0,50 d)</i>	2,0 h (1,0 h - 11,0 h) <i>umgerechnet: 0,08 d (0,04 d - 0,46 d)</i>	1 d (1 d - 1 d)
Verordnete Antibiotikakombination zu Beginn der Sepsis			
β-Lactam-Antibiotikum + Aminoglykosid	633/857 (74 %)	590/817 (72 %)	14/481 (3 %)
β-Lactam-Antibiotikakombination (Penicillin + Cephalosporin o. Carbapenem)	224/857 (26 %)	227/817 (28 %)	461/481 (96 %)
Sonstige: Vancomycin, Meropenem Monotherapie			6/481 (1 %)

Die Daten sind als Median (IQR) bzw. als n/total (%) angegeben.

\*Kursiv in eckigen Klammern: Angepasste Definitionen in vorgelegter Studie der LMU München.

\*\*Unter typische klinische Symptomatik wurden Krampfanfall, Hyperexzitabilität, Lethargie, verringerter Muskeltonus, Erbrechen, Trinkunlust, Ileus, reduzierter Allgemeinzustand u./o. Reanimation zusammengefasst.

\*\*\*Unbekannt auf Grund einer fehlenden Schlüsselvariable.

\*\*\*\*Abweichende Einheiten; kursiv die Umrechnung in d.

**Tab. 3: Grundcharakteristika [8]**

Im Folgenden werden die lediglich die auffälligen Unterschiede der Patientenkollektive erläutert. Der Vergleich der Häufigkeit ist beschreibend, es wurden keine statistischen Tests durchgeführt.

Das durchschnittliche GA liegt bei 40 SSW (mit einem IQR von 39 - 41 SSW) und somit etwas höher als das GA der Vergleichsgruppen von NeoPInS.

Mit 45 % stellt der Verdacht auf AIS den am häufigsten vorkommenden mütterlichen Risikofaktor dar, und liegt deutlich über dem vergleichbaren Wert der NeoPInS-Studie von 19 - 20 %.

Nachfolgend sind mit 27 % ein vorzeitiger u./o. prolongierter Blasensprung und mit 19 % eine mütterliche GBS-Besiedlung zu vermerken.

Das klinische Bild der EOS umfasst Atemstörungen, Tachy-/Bradykardie, Probleme des Kreislaufs, der Durchblutung, der Temperaturregulation, sowie Auffälligkeiten in der Ernährung und schließlich neurologische Symptome. Von insgesamt 481 Kindern ist in München bei 381 (79 %) eine typische klinische Symptomatik vermerkt.

In lediglich 2 % der Fälle ist der Leukozytenwert erniedrigt, in dagegen 34 % der Fälle der CRP-Wert erhöht. Der Anteil der Kinder mit erhöhtem CRP in der NeoPInS-Studie liegt deutlich unter dem der LMU München (25 - 27 %).

Vergleicht man die prozentuale Verteilung der Risikokategorien in den beiden Studien, fällt auf, dass München einen vergleichsweise niedrigeren Anteil an Patienten in Kategorie 4 (Infektion unwahrscheinlich) und einen etwas höheren Anteil an Patienten in Kategorie 2 (Infektion wahrscheinlich) aufweist.

27 % der Patienten fallen in die Kategorie 4 (Infektion unwahrscheinlich), 52 % in die Kategorie 3 (Infektion möglich) und 20 % in die Kategorie 2 (Infektion wahrscheinlich). Eine Infektion konnte bei nur 5 von 481 Patienten (1 %) nachgewiesen werden (entspricht Kategorie 1).

Das Alter zu Beginn der Sepsis, bzw. dem Auftreten von Symptomen, die zur Antibiotikabehandlung führten, liegt im Median bei 1 d, bei NeoPInS dagegen bei 2,0 h. Hinsichtlich der Antibiotikawahl wurde in München mit einer Häufigkeit von 96 % eine  $\beta$ -Lactam-Antibiotikakombination (Penicillin + Cephalosporin o. Carbapenem) angewandt, in der NeoPInS-Studie mit einer Häufigkeit von 72 - 74 % eine Kombination eines  $\beta$ -Lactam-Antibiotikums mit einem Aminoglykosid.

Insgesamt zeigt sich, dass die demographische Verteilung und die Grundcharakteristika der vorliegenden Studie und der NeoPInS-Studie annähernd gleich sind. Eine Erklärung bereits aufgeführter Unterschiede folgt in der Diskussion.

## Ergänzende Charakteristika

Ergänzende Charakteristika	
	LMU München Standardtherapie (Antibiotikatherapie u. a. abhängig von CRP und IL-6)
Gravidität	1 (1 - 2)
Parität	1 (1 - 2)
Vorangegangener Abort, Schwangerschaftsabbruch o. extrauterine SS	125/481 (26 %)
Sonstige Geburtsrisiken*	184/481 (38 %)
Prophylaktische Antibiotikagabe (Mutter)	30/481 (6 %)
Apgar kritisch ( $\leq 5$ )**	94/480 (20 %)
NS-pH kritisch	
Azidose (NS-pH $\leq 7,2$ )	144/477 (30 %)
signifikante Azidose (NS-pH $\leq 7$ )	18/477 (4 %)
BE	
Median	-5,3 (-8,3 - -3,2)
kritisch (BE $\leq -10$ )	79/467 (17 %)
Blutkultur positiv	5/481 (1 %)
Total Score	
0	5/481 (1 %)
1	127/481 (26 %)
2	252/481 (52 %)
3	97/481 (20 %)
Median	2 (1 - 2)
Dauer Klinikaufenthalt [d]	6 (5 - 8)
Reinfektion***	6/481 (1 %)

Die Daten sind als Median (IQR) bzw. als n/total (%) angegeben.

\*Folgende Punkte wurden als sonstige Risikofaktoren für die Geburt zusammengefasst: Fieber der Mutter während der Geburt, Entzündungszeichen der Mutter, Ureaplasma parvum Infektion, Citrobacter Infektion, Harnwegsinfektion der Mutter, 3MRGN vaginal oder im Analabstrich, Grünes Fruchtwasser, vaginale, intrapartale, uterine, frühzeitige (vor der 28. SSW) Blutungen, sowie Einblutungen in die Plazenta.

\*\*Der APGAR wurde als kritisch definiert, wenn mind. einer der Werte  $\leq 5$  annahm.

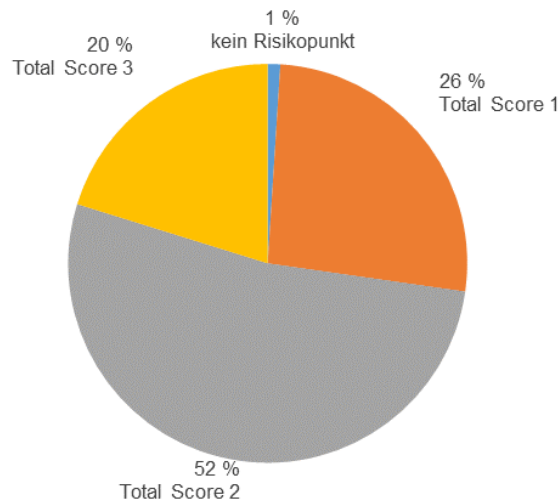
\*\*\*Als Reinfektion wurde ein erneuter CRP Anstieg innerhalb der ersten 14 Tagen nach Absetzen der Antibiotikatherapie definiert.

**Tab. 4: Ergänzende Charakteristika**

Tab. 4 beschreibt ergänzend erhobene Charakteristika der Studienpopulation der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU München. Für folgende Analysen von Interesse sind insbesondere der Anteil einer prophylaktischen Antibiotikagabe der Mutter (6 %), das Vorkommen einer Reinfektion (1 %), die Dauer des Klinikaufenthalts mit einem Median von 6 d (mit einem IQR von 5 - 8 d), sowie der erhobene Total Score.

20 % der Kinder erreichten den höchstmöglichen Total Score von 3 Risikopunkten, 52 % einen Total Score von 2, und 26 % einen Total Score von 1 Risikopunkt (s. Abb. 3). Bei lediglich 1 % der Kinder wurde ein Total Score von 0 Risikopunkten erhoben, d. h. keiner der in Tab. 1 dargelegten Risikopunkte war zutreffend.

Prozentuale Verteilung des erreichten Total Score (LMU München)



**Abb. 3: Prozentuale Verteilung des erreichten Total Score**

#### 4.1.2 Initiation der Antibiotikatherapie

In München wurden 5 von 481 Kindern (1 %) mit einem Total Score von 0 Risikopunkten antibiotisch behandelt, in der NeoPInS-Studie liegt der Wert bei 68 von 1710 (5 %), und somit im Vergleich etwas höher.

Die Gesamtzahl von 1710 in der NeoPInS-Studie ergibt sich aus der Summe der PCT-Gruppe und Standardgruppe, da die Entscheidung zur Initiation einer Antibiotikatherapie vor einer Zuteilung in die jeweiligen Gruppen (PCT-Gruppe und Standardgruppe) stattfand.

#### 4.1.3 Dauer der Antibiotikatherapie

##### Dauer der Antibiotikatherapie der LMU München

Die Studienpopulation von 481 Reifgeborenen wurde in Abhängigkeit der Risikokategorien in 4 Gruppen eingeteilt. Zusätzlich wurden die beiden Gruppen mit niedrigerem Risiko (3 + 4), sowie die beiden mit höherem Risiko (1 + 2) zusammengefasst analysiert. Tab. 5 stellt den berechneten Median-Wert und Mittelwert mit 95 %-KI für jede Gruppe und die Gesamtpopulation dar.

Dauer der Antibiotikatherapie (LMU München)		
Standardtherapie (Antibiotikatherapie u. a. abhängig von CRP und IL-6)		
Dauer der Antibiotikatherapie bezogen auf alle Kategorien		Median 5,0 d; Mittelwert 5,5 (5,2 d - 5,7 d)
Dauer der Antibiotikatherapie bezogen auf		
Kategorie 1	n = 5	Median 8,0 d; Mittelwert 8,6 d (3,6 d - 13,6 d)
Kategorie 2	n = 96	Median 5,0 d; Mittelwert 6,3 d (5,7 d - 6,9 d)
Kategorie 3	n = 250	Median 5,0 d; Mittelwert 5,1 d (4,8 d - 5,5 d)
Kategorie 4	n = 130	Median 4,5 d; Mittelwert 5,4 d (4,7 d - 6,0 d)
Kategorie 1 + 2	n = 101	Median 5,5 d; Mittelwert 6,4 d (5,8 d - 7,0 d)
Kategorie 3 + 4	n = 380	Median 5,0 d; Mittelwert 5,2 d (4,9 d - 5,5 d)

Die Daten sind als Median und Mittelwert (95 %-KI) angegeben.

**Tab. 5: Dauer der Antibiotikatherapie (LMU München)**

Der Median der Gesamtgruppe liegt bei 5,0 d. Patienten der Kategorie 1 (hohes Risiko) werden deutlich länger (8,0 d) behandelt, als Patienten der Risikokategorien 2 und 3 (5,0 d). Bei Patienten der Kategorie 4 liegt der Median mit 4,5 d noch niedriger. Da Kategorie 1 aus nur 5 Patienten besteht, bietet es sich an, die Kategorien zusammengefasst zu beurteilen. Betrachtet man daher die beiden Gruppen mit niedrigerem Risiko (3 + 4) und die beiden mit höherem Risiko (1 + 2) im Vergleich, liegt die Differenz bei 0,5 d (5,5 d vs. 5,0 d).

### Dauer der Antibiotikatherapie der LMU München vs. NeoPInS

Dauer der Antibiotikatherapie (NeoPInS vs. LMU München)			
	NeoPInS		LMU München
	PCT-abhängige Antibiotikatherapie	Standardtherapie (Antibiotikatherapie u. a. abhängig von CRP)	Standardtherapie (Antibiotikatherapie u.a. abhängig von CRP und IL-6)
Dauer der Antibiotikatherapie bezogen auf alle Kategorien	Median 55,1h; <i>umgerechnet: 2,3 d*</i>	Median 65,0h; <i>umgerechnet: 2,7 d*</i>	Median 5,0 d; Mittelwert 5,5 (5,2 d - 5,7 d)

Die Daten sind als Median bzw. im Falle der LMU München als Median und Mittelwert (95 %-KI) angegeben.

\*Abweichende Einheiten; kursiv die Umrechnung in Tage.

**Tab. 6: Dauer der Antibiotikatherapie (NeoPInS vs. LMU München) [8]**

Die Dauer der Antibiotikatherapie beträgt in München im Median 5,0 d. In der NeoPInS-Studie liegen die Medianwerte beider Gruppen deutlich niedriger. Bei der PCT-Gruppe beträgt der Median 2,3 d, bei der Standardgruppe 2,7 d (s. Tab. 6).

Mithilfe des Wilcoxon signed rank tests wurde auf statistische Signifikanz geprüft (s. Appendix 1). Die Dauer der antibiotischen Therapie in München unterscheidet sich allerhöchst signifikant von der PCT-Gruppe ( $p < 0,0001$ ), sowie der Standardgruppe ( $p < 0,0001$ ) der NeoPInS-Studie.

## Dauer der Antibiotikatherapie bezogen auf einzelne Risikogruppen

Folgende Auswertung konzentriert sich auf einen Vergleich mit der PCT-Gruppe der NeoPInS-Studie. Zusätzlich zu der schon analysierten Gesamtpopulation, werden Kategorie 3 und Kategorie 4, definiert als der Anteil der Patienten mit einem niedrigen Sepsisrisiko, betrachtet. Für die Kategorie 3 ergibt sich in München ein Median von 5,0 d, in der PCT-Gruppe der NeoPInS-Studie ein Median von 2,5 d. Für Kategorie 4 liegt der Median in München bei 4,5 d, in der PCT-Gruppe der NeoPInS-Studie bei 1,8 d (s. Tab. 7).

Dauer der Antibiotikatherapie bezogen auf einzelne Risikogruppen (NeoPInS PCT-Gruppe vs. LMU München)		
	NeoPInS	LMU München
	PCT-abhängige Antibiotikatherapie	Standardtherapie (Antibiotikatherapie u. a. abhängig von CRP und IL-6)
Dauer der Antibiotikatherapie bezogen auf alle Kategorien	Median 55,1h; <i>umgerechnet: 2,3 d*</i>	Median 5,0 d; Mittelwert 5,5 (5,2 d - 5,7 d)
Dauer der Antibiotikatherapie bezogen auf		
Kategorie 3	Median 61,0 h; <i>umgerechnet: 2,5 d*</i>	Median 5,0 d; Mittelwert 5,1 d (4,8 d - 5,5 d)
Kategorie 4	Median 42,6 h; <i>umgerechnet: 1,8 d*</i>	Median 4,5 d; Mittelwert 5,4 d (4,7 d - 6,0 d)

Die Daten sind als Median bzw. im Falle der LMU München als Median und Mittelwert (95 %-KI) angegeben.

\*Abweichende Einheiten; kursiv die Umrechnung in Tage.

**Tab. 7: Dauer der Antibiotikatherapie bezogen auf einzelne Risikogruppen (NeoPInS PCT-Gruppe vs. LMU München) [13]**

Somit liegen die Werte der PCT-Gruppe der NeoPInS-Studie in allen analysierten Gruppen deutlich niedriger als in München. Für beide Kategorien konnte ein allerhöchst signifikanter Unterschied zwischen der LMU München und der PCT-Gruppe der NeoPInS-Studie nachgewiesen werden. Der p-Wert liegt bei beiden Kategorien bei  $p < 0,0001$  (s. Appendix 2).

### 4.1.4 Frühzeitige Beendigung der Antibiotikatherapie

Anteil der frühzeitig beendeten Antibiotikatherapien		
	NeoPInS	LMU München
< 48 h*	553/1710 (32 %)	47/481 (10 %)
> 48 h	1157/1710 (68 %)	434/481 (90 %)

Die Daten sind als n/total (%) angegeben.

\*Alle Fälle, bei denen die Antibiotikagabe innerhalb der ersten 48 h beendet wurde, wurden als frühzeitige Beendigung der Antibiotikatherapie definiert. Bei der LMU München wurden zudem Kinder mit einer Dauer der Antibiotikatherapie von 2,5 d miteinbezogen (für eine detailliertere Erklärung, vgl. Gliederungspunkt 3.2.2).

**Tab. 8: Anteil der frühzeitig beendeten Antibiotikatherapien [13]**

In München wurde bei nur 10 % der Patienten die Antibiotikatherapie frühzeitig, definiert als innerhalb der ersten 48 h, wieder abgesetzt. In der NeoPInS-Studie liegt der vergleichbare Wert bei 32 % (s. Tab 8).

#### 4.1.5 Dauer des Klinikaufenthalts

Dauer des Klinikaufenthalts			
	NeoPInS		LMU München
	PCT-abhängige Antibiotikatherapie	Standardtherapie (Antibiotikatherapie u. a. abhängig von CRP)	Standardtherapie (Antibiotikatherapie u. a. abhängig von CRP und IL-6)
Dauer des Klinikaufenthalts*	123,0 h; <i>umgerechnet: 5,1 d</i>	126,5 h; <i>umgerechnet: 5,3 d</i>	Median 6,0 d Mittelwert 8,3 d (7,5 d -9,1 d)

Die Daten sind als Median bzw. im Falle der LMU München als Median und Mittelwert (95 %-KI) angegeben.

\*Abweichende Einheiten; kursiv die Umrechnung in Tage.

**Tab. 9: Dauer des Klinikaufenthalts (NeoPInS vs. LMU München) [8]**

Die Dauer des Klinikaufenthalts beträgt in München im Median 6,0 d. In der NeoPInS-Studie liegen die Medianwerte beider Gruppen niedriger. Bei der PCT-Gruppe beträgt der Median 5,1 d, bei der Standardgruppe 5,3 d (s. Tab. 9).

Mithilfe des Wilcoxon signed rank tests wurde auf statistische Signifikanz geprüft (s. Appendix 3). Die Dauer des Klinikaufenthalts in München unterscheidet sich allerhöchst signifikant von der PCT-Gruppe ( $p < 0,0001$ ), sowie der Standardgruppe ( $p < 0,0001$ ).

#### 4.1.6 Reinfektion/ Letalität

In München kam es bei 6 von 481 Patienten (1,2 %) innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen der Antibiotikatherapie zu einer Reinfektion. In der NeoPInS-Studie wurde in den ersten 72 h bei 0,5 - 0,6 % der Patienten eine Reinfektion diagnostiziert. Ein Vergleich ist auf Grund der unterschiedlichen Definitionen des Zeitrahmens schwierig.

Todesfälle gab es in München keinen, in der Standardgruppe der NeoPInS-Studie ist 1 von 844 Kindern (0,1 %) vermerkt. Auf Grund der geringen Fallzahlen, wurde kein statistischer Test durchgeführt.

#### 4.1.7 Positive Blutkultur

Nur 5 von 481 Kindern (1,0 %) weisen in München eine positive Blutkultur auf. In der NeoPInS-Studie konnte bei 1,4 - 1,8 % ein Keim im Blut nachgewiesen werden. Eine Statistik wurde auf Grund der geringen Fallzahlen nicht errechnet.

## 4.2 Diskussion

### 4.2.1 Beurteilung der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen

Die Diagnose und Therapie der EOS ist ein viel diskutiertes und strittiges Thema in der Literatur. Die Vergleichbarkeit der Studien wird dadurch erschwert, dass bei der Diagnose einer Sepsis häufig unterschiedliche Kriterien herangezogen werden, die zudem teils auf subjektiver Bewertung beruhen [14]. Vor diesem Hintergrund wurden die Definitionen und Bewertungskriterien vorliegender Arbeit bestmöglich an die der NeoPInS-Studie angepasst, um einen möglichst aussagekräftigen Vergleich zu ermöglichen.

Hierbei steht das Scoring-System zur Einschätzung des Sepsisrisiko im Fokus, der aus der NeoPInS-Studie übernommen wurde. Er ermöglicht eine vergleichsweise standardisierte Einordnung des Zustandes der Patienten. In München existiert kein vergleichbarer Score. Hier stellt sich die Frage, ob ein derartiger Score den Klinikalltag in München möglicherweise erleichtern würde. Er sollte eine detaillierte ärztliche Untersuchung und individuelle Einschätzung keinesfalls ersetzen, könnte diese aber als Leitfaden ergänzen.

Die Annahme, dass ein Vergleich der beiden Studien gut durchführbar ist, konnte bestätigt werden durch eine annähernd gleiche demographische Verteilung und eine ähnliche Verteilung der Basisdaten der beiden Studien.

Die einzelnen, bereits im Ergebnisteil aufgeführten Unterschiede lassen sich durch abweichende Definitionen, Unterschiede im Studiendesign, bzw. unterschiedliche Therapiestandards (z. B. in Hinsicht auf die Antibiotikawahl) erklären, und werden im Folgenden aufgeführt.

So lässt sich der im Vergleich zu NeoPInS hohe Wert bei typischer klinischer Symptomatik (79 %) dadurch erklären, dass in den Patientenakten eine Reihe verschiedener Symptome (Krampfanfall, Hyperexzitabilität, Lethargie, verringerter Muskeltonus, Erbrechen, Trinkunlust, Ileus, reduzierter Allgemeinzustand u./o. Reanimation) als typische klinische Symptomatik zusammengefasst wurde und somit die Fallzahl automatisch höher liegt. Insbesondere die Miteinbeziehung eines „reduzierten Allgemeinzustands“ in die Wertung erklärt den deutlich höheren Wert der Münchner Studiengruppe.

Der im Vergleich zu NeoPInS hohe Wert bei Hypo-/Hyperthermie ist dadurch zu erklären, dass in München alle Kinder mit einer Temperaturinstabilität mit in die Wertung aufgenommen wurden. Das schließt alle Kinder mit ein, deren Temperatur unter 36,5 ° C lag und in Folge dessen Maßnahmen ergriffen wurden (z.B. Wärmebehandlung, Haut zu Haut Kontakt mit Mutter).

Der erhöhte Wert des Anteils der Kinder mit erhöhtem CRP lässt sich ebenso auf eine leicht abweichende, engere Definition des Zeitraums der gewerteten CRP-Werte zurückführen (s.



Tab. 3 \*), wie auch der deutlich höhere Wert in Hinsicht auf das Alter zu Beginn der Sepsis (1 d vs. 2,0 h) [8].

Dieser auffallende Unterschied ergibt sich durch die abweichenden dokumentierten Einheiten. In der NeoPInS-Studie werden die Lebensstunden angegeben, in München nur der Tag des Sepsisbeginns. D. h. der kleinstmögliche Wert für München liegt bei 1 d. Ein kurzes Beispiel kann dabei helfen, die Problematik zu verdeutlichen: Ein um 23.00 Uhr geborenes Kind, das um 2.00 Uhr des Folgetages Symptome entwickelt, würde bei NeoPInS als 3 h, in München als 2 d angegeben werden. Daraus wird ersichtlich, dass diesem Unterschied keine Bedeutung zukommt. An dieser Stelle ist anzumerken, dass eine detailliertere Erfassung der Daten in München wünschenswert gewesen wäre, auf Grund des retrospektiven Designs der Studie jedoch leider nicht möglich war.

Ein letzter Punkt, auf den eingegangen werden sollte, ist das durchschnittliche GA, das in München etwas höher liegt als in der Vergleichsstudie. Ein naheliegender Erklärungsansatz hierfür sind die leicht abweichenden Einschlusskriterien der Studien hinsichtlich des GA (München ab 37. SSW vs. NeoPInS ab 34. SSW) [8]. Dies hat jedoch, wie bereits diskutiert und in Tab. 3 veranschaulicht, keine stärkeren Auswirkungen auf die gesamt-demographische Verteilung, sowie die Grundcharakteristika, und stellt somit keine Schwierigkeit für die durchgeführten statistischen Analysen dar.

Selbige Annahme gilt auch in Hinsicht auf den Anteil der Kinder, die auf die Intensivstation verlegt wurden (München: 30 %). Auch wenn der Wert für die NeoPInS-Studie nicht vorliegt, kann durch die annähernd gleichen Verteilungen der Studienpopulationen davon ausgegangen werden, dass der unbekannte Wert die Auswertungen nicht stärker beeinflusst. Man sollte außerdem bedenken, dass die Entscheidung, ein Kind auf die Intensivstation zu verlegen, nicht zwangsweise mit dem Krankheitszustand des Kindes begründet ist, sondern häufig auch auf bürokratische oder praktische Gründe (z. B. vorhandenes geschultes Personal für die Gabe der i. v. Antibiose) zurückzuführen ist, und somit kein geeignetes Parameter im Vergleich darstellt.

#### 4.2.2 Initiation der Antibiotikatherapie

Zunächst möchte ich mich dem Thema widmen, wann und nach welchen Kriterien in den beiden Studien eine Antibiotikatherapie initiiert wurde, und kritisch beleuchten, ob in München Kinder behandelt wurden, die möglicherweise in der NeoPInS-Studie nicht behandelt worden wären. Diese Frage ist von besonderem Interesse für den klinischen Alltag in München, da das Ergebnis Aufschluss darüber gibt, ob in München eventuell tendenziell unnötig viele Kinder antibiotisch behandelt werden.

Um diese Frage zu beantworten, ist der Anteil der Kinder, bei denen eine Infektion unwahrscheinlich ist, von besonderem Interesse. Risikokategorie 4 umfasst alle Kinder mit

einem niedrigen Sepsisrisiko, unterscheidet jedoch nicht, ob die Kinder einen Total Score von 0 oder 1 Punkt hatten.

Ein Total Score von 0 Risikopunkten, definiert als unauffällig in allen untersuchten Bereichen (mütterliche Risikofaktoren, Klinische Symptomatik, Laborergebnisse), stellt folglich den Anteil der Patienten mit dem niedrigsten Sepsisrisiko dar, und ist geeignet für eine kritische Beleuchtung der genannten Fragestellung. [8]

In München wurden lediglich 5 von 481 Kindern (1 %) mit einem Total Score von 0 Risikopunkten antibiotisch behandelt, in der NeoPInS-Studie liegt der Wert bei 68 von 1710 (5 %), und somit im Vergleich etwas höher [13]. Die Zahlen legen offen, dass sowohl in München, als auch in der NeoPInS-Studie Kinder antibiotisch behandelt wurden, die unauffällig in allen untersuchten Bereichen des Scores waren. Der höhere Anteil der NeoPInS-Studie legt die Annahme nahe, dass es in München mit recht hoher Wahrscheinlichkeit keine Kinder gab, die in der Vergleichsstudie nicht behandelt worden wären, jedoch bleibt dies eine Vermutung.

Die Ergebnisse werfen die Frage auf, welche Gründe die behandelnden Ärzte dazu bewegt haben, die vergleichsweise unauffälligen Kinder dennoch antibiotisch zu behandeln. Dies geht aus der Publikation der NeoPInS-Studie nicht hervor. Eine mögliche Erklärung für die Kinder in München ergibt sich durch die von uns definierten Annahmen: Sofern es in der Akte nicht anders dokumentiert wurde, wurde eine typische klinische Symptomatik als unauffällig angenommen (vgl. Gliederungspunkt 3.2.2). Es wäre folglich denkbar, dass bei diesen 5 Kindern eine typische klinische Symptomatik zwar vorhanden, von den behandelnden Ärzten jedoch nicht explizit in der Akte erwähnt wurde, und somit in unserer Auswertung als negativ erscheint. Wäre dies der Fall, läge der Total Score dieser Kinder bei 1 Risikopunkt, und der Anteil der Kinder mit einem Total Score von 0 Punkten in München folglich bei 0 %. Ob dies der Fall ist, lässt sich nicht nachweisen.

Die aufgeführten Argumente deuten darauf hin, dass in München in dem Zeitraum der Studie der Anteil der Reifgeborenen, welche auf Grund von einem Verdacht auf eine EOS behandelt wurden, tendenziell geringer war als in der NeoPInS-Studie.

Da uns jedoch für beide Studien nicht ausreichend Informationen zu den Ursachen der Therapieentscheidung der behandelten Kinder mit einem Total Score von 0 Punkten vorliegen, ist ein eindeutiges Fazit nicht möglich.

An dieser Stelle ist zudem anzuführen, dass in der NeoPInS-Studie der Nutzen einer PCT-abhängigen Antibiotikatherapie im Fokus stand, und nicht die Fragestellung, warum oder wann eine Therapie initiiert wird. Die Entscheidung zur Initiation einer antibiotischen Therapie wurde nicht anhand des Total Scores gefällt, sondern fiel bereits vor der Einteilung

in die Risikokategorie. [8] Folglich kann uns der Anteil der Kinder mit einem Total Score von 0 Punkten lediglich einen Hinweis in besagter Fragestellung geben.

#### 4.2.3 Dauer der Antibiotikatherapie

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht der Vergleich der Dauer der Antibiotikatherapie der behandelten Kinder in München (Dauer der Antibiotikatherapie abhängig von CRP und IL-6) und der Dauer der Antibiotikatherapie der behandelten Kinder in der NeoPInS-Studie (Dauer der Antibiotikatherapie abhängig von PCT). Der Vergleich ermöglicht einen Rückschluss auf die Frage, ob die PCT-abhängige Antibiotikatherapie wirklich zu einer kürzeren Behandlungszeit führt als die Standardtherapie in München, was einen erheblichen Vorteil der Therapieform darstellen würde.

Bei der Analyse der Daten der LMU München fällt zunächst ein Unterschied im Median der Dauer der Antibiotikatherapie bezüglich der beiden Gruppen mit niedrigerem Risiko (3 + 4) im Vergleich zu den beiden Gruppen mit höherem Risiko (1 + 2) auf. Die Differenz liegt bei 0,5 d (niedriges Risiko: 5,0 d vs. höheres Risiko: 5,5 d). Hieraus ergibt sich, wie erwartet, eine Korrelation der Risikokategorie mit der Dauer der Antibiotikatherapie.

Für die Gesamtpopulation beträgt die Dauer der Antibiotikatherapie in München im Median 5,0 d, und unterscheidet sich somit allerhöchst signifikant ( $p < 0,0001$ ) von beiden Gruppen (PCT-Gruppe: 2,3 d; Standardgruppe: 2,7 d) der NeoPInS-Studie (s. Tab. 6). Auf Basis der Zahlen ist anzunehmen, dass die Dauer der antibiotischen Therapie in München verkürzt werden könnte.

Zwar ist die Differenz der Mediane im Vergleich zur PCT-Gruppe noch größer, als im Vergleich zur Standardgruppe der NeoPInS-Studie, ob dies ein ausreichender Hinweis dafür ist, dass die PCT-abhängige Antibiotikatherapie wirklich zu einer kürzeren Behandlungszeit führt, ist jedoch fraglich. Problematisch scheint vor allem, dass sich dieser Unterschied vor allem aus den genauen zeitlichen Angaben (in h) der NeoPInS-Studie ergibt. Ein p-Wert bestätigt letztlich lediglich nur, dass ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt, hat jedoch keine Aussage darüber, worin die Ursachen liegen [15].

Es ist zu betonen, dass auch im Vergleich zur Standardgruppe der NeoPInS-Studie ein allerhöchst signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte. Dies bedeutet nichts anderes, als dass in der NeoPInS-Studie mit gleichen Therapieprinzipien, und den gleichen zu Rate gezogen Biomarkern, eine erheblich kürzere Dauer der antibiotischen Therapie erreicht werden konnten.

Angesichts dieser Ergebnisse liegt die Schlussfolgerung nahe, dass vielmehr der strukturierte Ablauf der NeoPInS-Studie mit klaren Vorgaben (z. B. Uhrzeiten für

Blutabnahmen, regelmäßige ärztliche Kontrollen, etc...) die entscheidende Rolle für den drastischen Unterschied bezüglich der Therapiedauer spielen, als die Verwendung des PCT. Beispielsweise immer wechselnde Ärzte auf Station, sowie Personalmangel und Kosten, sind Ursachen dafür, dass es in Kliniken häufig an Struktur und klaren Vorgaben fehlt. Vorliegende Ergebnisse lassen vermuten, dass mit häufigeren, strukturierteren Blutkontrollen eine kürzere antibiotische Therapie erzielt werden könnte.

Um auf die Frage zurückzukommen, inwiefern die PCT-abhängige Antibiotikatherapie, wie in der Publikation der NeoPInS-Studie angenommen, eine kürzere Behandlungszeit ermöglicht, folgt eine genauere Analyse der PCT-Gruppe der NeoPInS-Studie im Vergleich zur Standardtherapie in München. Zusätzlich zu der schon analysierten Gesamtpopulation, wurden die Dauer der Antibiotikatherapien der Kategorie 3 und Kategorie 4 für beide Studien im Vergleich betrachtet (s. Tab 7). Die genannten Gruppen sind für die Analyse von besonderem Interesse, da sie den Anteil der Patienten mit einem niedrigen Sepsisrisiko umfassen. Das erwartete Ergebnis für die in München behandelten Kinder lag hierfür bei einem Median etwas über 48 h, da in München nach Therapiestandard, auch bei unauffälligen Patienten, in den meisten Fällen frühestens nach 48 h beendet wird. Für die Kategorie 3 ergab sich in München ein Median von 5,0 d, für Kategorie 4 ein Median von 4,5 d. Beide Werte liegen somit deutlich über dem erwartetem. Dieses Ergebnis hat eine nicht zu unterschätzende Bedeutung für die Praxis, da es die Annahme bestärkt, dass im Praxisalltag häufig, aus einem gewissen Sicherheitsdenken, eher zu lange therapiert wird, als zu kurz [4]. Die Bedenken hinsichtlich eines möglichen zu frühem Absetzen der Antibiotikatherapie sollten immer gut abgewogen werden, in Anbetracht der jedoch sehr hohen Medianwerte für Patienten mit sehr niedrigem Sepsisrisiko in München, scheint die Kritik gerechtfertigt, ob die Dauer der Antibiotikatherapie dieser Patienten in München nicht auch hätte deutlich kürzer sein können.

Im Vergleich liefert die PCT-Gruppe der NeoPInS-Studie für diese Risikokategorien deutlich niedrigere Ergebnisse (Kategorie 3: 2,5 d; Kategorie 4: 1,8 d), wobei in beiden Fällen ein allerhöchst signifikanter Unterschied zu den Ergebnissen in München nachgewiesen werden konnte ( $p < 0,0001$ ).

Es ist wichtig, sich klar zu machen, dass das Ziel der NeoPInS-Studie der Nachweis einer kürzeren Behandlungsdauer durch die PCT-abhängige Antibiotikatherapie war, und das Studiendesign dementsprechend angelegt war, während die Vergleichsdaten in München retrospektiv untersucht wurden. Durch die unterschiedlichen Einheiten (NeoPInS: h; München: d) erreichen die Ergebnisse in München automatisch einen höheren Wert (vgl. Gliederungspunkt 4.2.1: Beispiel mit einem um 23 Uhr geborenem Kind).

Zudem war die Mindestdauer der Antibiotikatherapie vor Absetzen in der PCT-Gruppe der NeoPInS-Studie deutlich kürzer festgelegt. Dies hat zur Folge, dass die Antibiotikatherapie, beispielsweise bei einem Patienten der Kategorie 4, in München frühestens nach 48 h abgesetzt werden konnte, in der PCT-Gruppe der NeoPInS-Studie bereits nach 24 h (und zwei PCT Messungen im Normbereich). Eine kürzer mögliche Behandlungsdauer wird dadurch bereits per Definition der PCT-Gruppe ermöglicht. Ob genannte Aspekte die Ergebnisse maßgeblich beeinflussen, bleibt jedoch ungeklärt.

Auf Basis der Daten ist zusammenfassend zu sagen, dass unsere Ergebnisse die These bekräftigen, dass eine PCT-abhängige Antibiotikatherapie möglicherweise eine kürzere Behandlungsdauer ermöglicht. Allerdings konnte dies im Rahmen dieser Arbeit nur in begrenztem Umfang beurteilt und nachgewiesen werden, und benötigt noch weiterer Analysen.

#### 4.2.4 Dauer des Klinikaufenthalts

Auf dieser Grundlage ergab sich die Frage, ob die LMU München auch in anderen Aspekten so deutlich von den Ergebnissen der NeoPInS-Studie abwich. Zu den beachtenswerten Ergebnissen zählen die Dauer des Klinikaufenthalts, sowie mögliche Todesfälle und Reinfektionen.

Ein Blick auf die statistischen Ergebnisse in Bezug auf die Dauer des Klinikaufenthalts bringt ein deutliches Fazit für die Behandlung in München. Die Dauer des Klinikaufenthalts beträgt in München im Median 6,0 d und unterscheidet sich somit zwar allerhöchst signifikant von den beiden NeoPInS Gruppen (PCT-Gruppe: 5,1 d, Standardgruppe: 5,3 d) [8].

Demgegenüber steht allerdings, dass bei den Daten der LMU München der Aufnahme- und Entlassungstag bei der Auswertung mitgezählt wurden, und die Zahlen dementsprechend tendenziell etwas höher liegen (vgl. Gliederungspunkt 3.2.2).

Überdies ist der Unterschied vergleichsweise gering, wenn man die Ergebnisse in Relation zu den Ergebnissen der Dauer der Antibiotikatherapie betrachtet. So werden die Kinder der PCT-Gruppe der NeoPInS-Studie zwar im Median nur 2,3 d antibiotisch behandelt, bleiben aber im Median trotzdem 5,1 d im Krankenhaus [8]. Wenn man bedenkt, dass die Werte für München den Entlassungstag mitzählen, kann man vermuten, dass die Dauer des Klinikaufenthalts auf ähnlichem Niveau liegt wie in München.

Man sollte jedoch bedenken, dass die Dauer des Klinikaufenthalts, wie schon in der Publikation der NeoPInS-Studie ausgeführt wurde, von multiplen Faktoren beeinflusst wird (GG, Nahrungsaufnahme, Hyperbilirubinämie, Bradykardie, Apnoe, ...) [8].

#### 4.2.5 Reinfektion/ Letalität

Todesfälle und Reinfektionen konnten in dieser Arbeit nur am Rande behandelt werden. Als Reinfektion definiert war ein erneuter CRP Anstieg innerhalb der ersten 72 h (NeoPInS) bzw. innerhalb der ersten 14 Tagen (LMU München) nach Absetzen der Antibiotikatherapie. Ein Vergleich der Reinfektionen war auf Grund der unterschiedlichen Definitionen der Studien schwierig.

In München kam es zu keinem Todesfall, in der Standardgruppe der NeoPInS-Studie ist 1 von 844 Kindern (0,1 %) vermerkt [8]. Auf Grund der geringen Fallzahlen, wurde kein statistischer Test durchgeführt. Die Ergebnisse legen jedoch nahe, dass sowohl die Standardtherapie (LMU München), als auch die PCT-abhängige Antibiotikatherapie als „sicher“ einzustufen ist.

## 5 Teil 2: Infektionsdiagnostik: Blutbild und laborchemische Infektionsparameter

Vor diesem Hintergrund sollen im folgendem Kapitel die Vor- und Nachteile der gegenwärtig zur Sepsisdiagnose zur Verfügung stehenden Entzündungsparameter erläutert werden, mit besonderem Augenmerk auf dem PCT.

### 5.1 Ergebnisse

#### 5.1.1 Leukozytenzahl

##### Lagemaße und prozentuale Verteilung

Für die Studienpopulation wurde ein Median von 19 G/l berechnet, wobei bei 22 von 481 Kindern nach genannten Definitionen kein Leukozytenwert dokumentiert, und diese folglich von der Analyse ausgeschlossen wurden.

Die Patienten wurden anhand ihres Leukozytenwertes in 6 Gruppen unterteilt (s. Tab. 10). Bei 70 % der Patienten liegt der Leukozytenwert in einem Bereich zwischen 9 - 24 G/l. Der Anteil der Patienten mit einer Leukozytenzahl  $\geq 30$  G/l liegt bei 13 %, und der der Patienten mit einer Leukozytenzahl  $\leq 5$  G/l liegt bei lediglich 2 %.

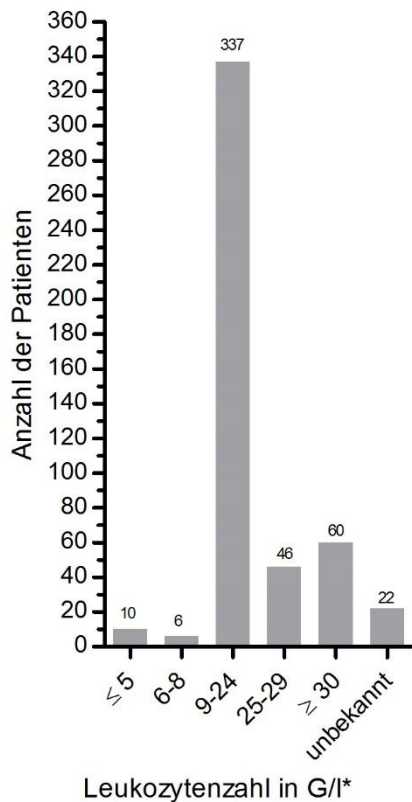
Prozentuale Verteilung der Leukozytenwerte	
Leukozytenzahl [G/l]*	prozentualer Anteil
$\leq 5$	2 %
$\leq 8$	1 %
9 - 24	70 %
$\geq 25$	10 %
$\geq 30$	13 %
unbekannt	5 %

\*In die Wertung der Leukozytenzahl ging jeweils der erste Wert am Tag des Sepsisbeginn ein, sofern dieser dokumentiert vorlag. Für eine detaillierte Definition der Ausnahmen, vgl. Gliederungspunkt 3.2.2.

**Tab. 10: Prozentuale Verteilung der Leukozytenwerte**

Abb. 4 stellt die Verteilung graphisch dar.

## Patientenverteilung in Abhängigkeit der Leukozytenzahl



**Abb. 4: Patientenverteilung in Abhängigkeit der Leukozytenzahl**

Leukozytenwerte  $\geq 30$  G/l oder  $\leq 5$  G/l wurden als kritischer Bereich zusammengefasst. Die Patienten konnten anhand dieser Grenze in eine Gruppe mit Leukozytenwerten im kritischen Bereich, und eine mit Leukozytenwerten im nicht-kritischen Bereich unterteilt werden.

### Dauer der Antibiotikatherapie in Abhängigkeit der Leukozytenzahl

Für die Gruppe mit Leukozytenwerten im kritischen Bereich, sowie die Gruppe mit Leukozytenwerten im nicht-kritischen Bereich wurde jeweils der Median für die Dauer der Antibiotikatherapie berechnet. Bei beiden Gruppen beträgt der Median 5 d (s. Tab. 11). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (s. Appendix 6).

Dauer der Antibiotikatherapie in Abhängigkeit der Leukozytenzahl		
Gruppe	A	B
Leukozytenzahl*	kritisch	nicht-kritisch
Dauer Antibiotikatherapie [d]	Median 5 Mittelwert 6,3 (5,2 - 7,3)	Median 5 Mittelwert 5,4 (5,1 - 5,7)

Die Daten sind als Median und Mittelwert (95 %-KI) angegeben.

\*Die Einteilung in kritisch und nicht-kritisch hängt maßgeblich von den dokumentierten Leukozytenzahlen ab. In die Wertung der Leukozytenzahl ging jeweils der erste Wert am Tag des Sepsisbeginn ein, sofern dieser dokumentiert vorlag. Als kritisch definiert wurde ein Wert  $\geq 30$  G/l oder  $\leq 5$  G/l. Für eine detaillierte Definition der Ausnahmen, vgl. Gliederungspunkt 3.2.2.

**Tab. 11: Dauer der Antibiotikatherapie in Abhängigkeit der Leukozytenzahl**



## 5.1.2 Thrombozytenzahl

### Lagemaße und prozentuale Verteilung

Es folgt die gleiche Auswertung für die Thrombozytenwerte.

Für die Studienpopulation wurde ein Median von 241 G/l berechnet, wobei bei 23 von 481 Kindern nach genannten Definitionen kein Thrombozytenwert dokumentiert, und diese folglich von der Analyse ausgeschlossen wurden.

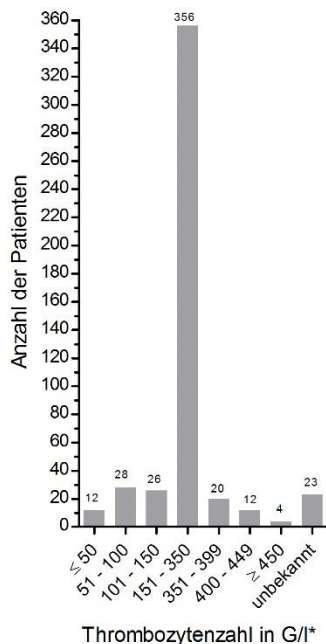
Die Patienten wurden anhand ihres Thrombozytenwertes in 8 Gruppen unterteilt (s. Tab. 12). Abb. 5 stellt die Verteilung graphisch dar.

Prozentuale Verteilung der Thrombozytenwerte	
Thrombozytenzahl [G/l]*	Verteilung
≤ 50	3 %
51 - 100	6 %
101 - 150	5 %
151 - 350	74 %
351 - 399	4 %
400 - 449	3 %
≥ 450	1 %
unbekannt	5 %

\*In die Wertung der Thrombozytenzahl ging jeweils der erste Wert am Tag des Sepsisbeginns ein, sofern dieser dokumentiert vorlag. Für eine detaillierte Definition der Ausnahmen, vgl. Gliederungspunkt 3.2.2.

**Tab. 12: Prozentuale Verteilung der Thrombozytenwerte**

Patientenverteilung in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl



**Abb. 5: Patientenverteilung in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl**

Thrombozytenwerte  $\geq 400$  G/l oder  $\leq 100$  G/l wurden als kritischer Bereich zusammengefasst. Die Patienten konnten anhand dieser Grenze in eine Gruppe mit Thrombozytenwerten im kritischen Bereich, und eine mit Thrombozytenwerten im nicht-kritischen Bereich unterteilt werden.

### Dauer der Antibiotikatherapie in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl

Für die Gruppe mit Thrombozytenwerten im kritischen Bereich (Thrombozytenwerte  $\geq 400$  G/l oder  $\leq 100$  G/l), und die Gruppe mit Thrombozytenwerten im nicht-kritischen Bereich wurde jeweils der Median für die Dauer der Antibiotikatherapie berechnet. In der Gruppe mit Thrombozytenwerten im kritischen Bereich ist die Dauer der Antibiotikatherapie mit einem Median von 6 d höher als bei der Gruppe mit Thrombozytenwerten im nicht-kritischen Bereich mit einem Median von 5 d (s. Tab. 13).

Dauer der Antibiotikatherapie in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl		
Gruppe	A	B
Thrombozytenzahl*	kritisch	nicht-kritisch
Dauer Antibiotikatherapie [d]	Median 6 Mittelwert 7,3 (6,1 - 8,4)	Median 5 Mittelwert 5,3 (5,0 - 5,5)

Die Daten sind als Median und Mittelwert (95 %-KI) angegeben.

\*Die Einteilung in kritisch und nicht-kritisch hängt maßgeblich von den dokumentierten Thrombozytenzahlen ab. In die Wertung der Thrombozytenzahl ging jeweils der erste Wert am Tag des Sepsisbeginn ein, sofern dieser dokumentiert vorlag. Als kritisch definiert wurde ein Wert  $\leq 100$  G/l oder  $\geq 400$  G/l. Für eine detaillierte Definition der Ausnahmen, vgl. Gliederungspunkt 3.2.2.

**Tab. 13: Dauer der Antibiotikatherapie in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl**

Die Differenz der beiden Mediane liegt bei 1 d. Mithilfe des Mann Whitney test konnte ein höchst signifikanter Unterschied ( $p = 0,0005$ ) nachgewiesen werden (s. Appendix 7).

### 5.1.3 IL-6 und CRP

#### Anteil von CRP- und IL6-Werten im kritischen Bereich

Die Kontrolle der Entzündungsparameter erfolgte uneinheitlich. In den meisten Fällen wurden Messungen direkt nach der Geburt und bei Sepsisbeginn, sowie Verlaufskontrollen durchgeführt.

Tab. 14 gibt einen Überblick über den Anteil der Patienten, deren Werte oberhalb der von Obladen et al. vorgeschlagenen Referenzwerte liegen [11, S. 524]. Betrachtet werden jeweils initiale und maximale Werte des CRP, sowie des IL-6.

Die Kinder, in deren Akte keine nach unseren Definitionen initial (zu Sepsisbeginn) erhobene Werte bzw. Maximalwerte dokumentiert waren, wurden als unbekannt in die Wertung aufgenommen.

Anteil der Patienten mit CRP- und IL-6-Werten im kritischen Bereichen		
	CRP	IL-6
bei Sepsisbeginn*		
kritisch*	311/481 (65 %)	387/481 (81 %)
nicht-kritisch	162/481 (34 %)	73/481 (15 %)
unbekannt	8/481 (2 %)	21/481 (4 %)
Maximalwert*		
kritisch*	355/481 (74 %)	404/481 (84 %)
nicht-kritisch	126/481 (26 %)	73/481 (15 %)
unbekannt	0/481 (0 %)	4/481 (1 %)

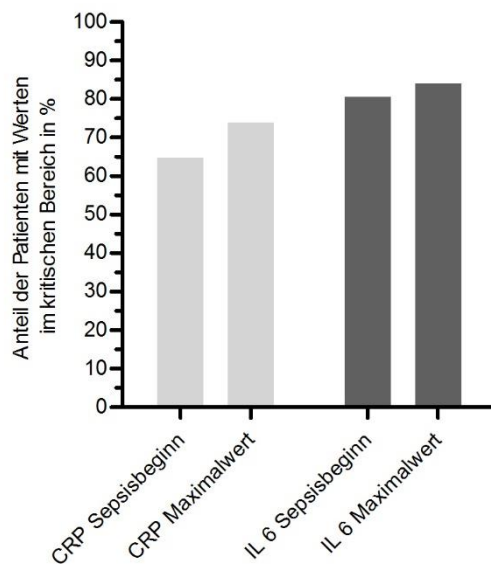
Die Daten sind als n/total (%) angegeben.

\*In die Wertung für Sepsisbeginn ging jeweils der am weitesten von der Norm abweichende Wert am Tag des Sepsisbeginn ein, sofern dieser dokumentiert vorlag. Als Maximalwerte von CRP und IL-6 wurde der höchste dokumentierte Wert in den ersten 7 Tagen ab Sepsisbeginn festgelegt. Werte bei eventueller Reinfektion wurden nicht miteinbezogen. Als kritisch definiert wurde CRP  $\geq 1$  mg/dl bzw. IL-6  $\geq 30$  pg/ml. Für eine detaillierte Definition der Ausnahmen, vgl. Gliederungspunkt 3.2.2.

**Tab. 14: Anteil der Patienten mit CRP- und IL-6-Werten im kritischen Bereichen**

Abb. 6 stellt den Zusammenhang graphisch dar.

Anteil der Patienten mit CRP - und IL 6 - Werten im kritischen Bereich



**Abb. 6: Anteil der Patienten mit CRP - und IL 6 – Werten im kritischen Bereich**

Bei 65 % der Fälle ist bei Sepsisbeginn ein CRP-Wert im kritischen Bereich ( $\geq 1$  mg/dl) verzeichnet, sowie bei 74 % der Maximalwerte.

Der Anteil der IL-6-Werte im kritischen Bereich ( $\geq 30$  pg/ml) liegt bei Sepsisbeginn bei 81 %, der Anteil der Maximalwerte bei 84 %.

Somit ist der Anteil der Kinder mit einem IL-6-Wert im kritischen Bereich sowohl bei der Betrachtung initialer, als auch bei der Analyse der maximalen Werte, größer als der Anteil der Kinder mit einem CRP-Wert im kritischen Bereich (s. Tab. 14).

## CRP- und IL-6-Werte bei Sepsisbeginn

Sowohl für die initialen, als auch maximalen CRP- und IL-6-Werte wurden Durchschnittswerte ermittelt. Tab. 15 stellt die berechneten Median-Werte, sowie Mittelwerte (mit 95 %-KI) bei Sepsisbeginn für die Gesamtgruppe und ausgewählte Untergruppen dar.

CRP- und IL-6-Werte bei Sepsisbeginn		
	CRP bei Sepsisbeginn [mg/dl]*	IL-6 bei Sepsisbeginn [pg/ml]*
Gesamtgruppe	Median 0,3 Mittelwert 1,1 (1,0 - 1,2)	Median 181,5 Mittelwert 1112,0 (773,7 - 1451,0)
Dauer Antibiotikatherapie < 48 h**	Median 0,1 Mittelwert 0,3 (0,1 - 0,4)	Median 93,0 Mittelwert 408,5 (-98,6 - 915,6)
Dauer Antibiotikatherapie > 48 h	Median 0,4 Mittelwert 1,2(1,0 - 1,4)	Median 212,0 Mittelwert 1190,0 (818,9 - 1562,0)
Kategorie 1 = Infektion nachgewiesen**	Median 1,5 Mittelwert 2,5 (-1,0 - 5,9)	Median 27,2 Mittelwert 10841,0 (-16702,0 - 38383,0)
Kategorie 2 = Infektion wahrscheinlich	Median 2,5 Mittelwert 2,8 (2,5 - 3,2)	Median 262,0 Mittelwert 1258,0 (784,0 - 1732,0)
Kategorie 3 = Infektion möglich	Median 0,1 Mittelwert 0,8 (0,7 - 1,0)	Median 174,5 Mittelwert 1027,0 (609,3 - 1445,0)
Kategorie 4 = Infektion unwahrscheinlich	Median 0,1 Mittelwert 0,2 (0,2 - 0,3)	Median 139,5,0 Mittelwert 785,5 (356,7 - 1214,0)
Kategorie 1 + 2	Median 2,5 Mittelwert 2,8 (2,4 - 3,2)	Median 260,5 Mittelwert 1779,0 (624,3 - 2933,0)
Kategorie 3 + 4	Median 0,1 Mittelwert 0,6 (0,5 - 0,8)	Median 171,5 Mittelwert 945,7 (634,2 - 1257,0)

Die Daten sind als Median und Mittelwert (95 %-KI) angegeben.

\*In die Wertung für Sepsisbeginn gingen jeweils der am weitesten von der Norm abweichende Wert am Tag des Sepsisbeginns ein, sofern dieser dokumentiert vorlag. Für eine detaillierte Definition der Ausnahmen, vgl. Gliederungspunkt 3.2.2.

\*\*Der kleine Stichprobenumfang erklärt errechnete Werte.

**Tab. 15: CRP- und IL-6-Werte bei Sepsisbeginn**

Es empfiehlt sich auf Grund des geringen Stichprobenumfangs in Kategorie 1 und der sehr unsystematisch und unregelmäßig erhobenen Werte eine Betrachtung der Mediane der Großgruppen. Einzelne, sehr hohe Werte beeinflussen somit weniger die Ergebnisse.

Bei nicht vorliegender Normalverteilung wurde mittels Mann-Whitney-Test auf signifikante Unterschiede hinsichtlich der Entzündungsparameter bei Sepsisbeginn getestet (s. Appendix 8). Im Vergleich der Gruppe der stärker gefährdeten (Kategorie 1 + 2) und weniger gefährdeten (Kategorie 3 + 4) Patienten besteht bei den CRP-Werten ein allerhöchst signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ), sowie bei den IL-6-Werten ein hoch signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ).

Eine starke Korrelation zwischen den Entzündungsparametern und den Risikokategorien konnte, wie erwartet, nachgewiesen werden.

## Maximalwerte von CRP und IL-6

Es folgt die gleiche Auswertung für die dokumentierten Maximalwerte.

Tab. 16 stellt die für die Maximalkonzentrationen berechneten Median-Werte, sowie Mittelwerte (mit 95 %-KI) für die Gesamtgruppe und ausgewählte Untergruppen dar.

Maximalwerte des CRP und IL-6		
	CRP max. [mg/dl]*	IL-6 max. [pg/ml]*
Gesamtgruppe	Median 2,2 Mittelwert 2,8 (2,5 - 3,0)	Median 194,0 Mittelwert 1086,0 (757,7 - 1415,0)
Dauer Antibiotikatherapie < 48 h	Median 0,4 Mittelwert 0,7 (0,3 - 1,2)	Median 93,9 Mittelwert 190,8 (103,6 - 277,9)
Dauer Antibiotikatherapie > 48 h	Median 2,5 Mittelwert 3,0 (2,8 - 3,2)	Median 218,0 Mittelwert 1184,0 (820,9 - 1548,0)
Kategorie 1 = Infektion nachgewiesen**	Median 2,3 Mittelwert 3,7 (0,0 - 7,5)	Median 27,2 Mittelwert 10841,0 (-16702,0 - 38383,0)
Kategorie 2 = Infektion wahrscheinlich	Median 3,4 Mittelwert 3,9 (3,4 - 4,4)	Median 259,0 Mittelwert 1180,0 (732,7 - 1627,0)
Kategorie 3 = Infektion möglich	Median 2,0 Mittelwert 2,6 (2,3 - 2,9)	Median 181,5 Mittelwert 1025,0 (604,8 - 1446,0)
Kategorie 4 = Infektion unwahrscheinlich	Median 1,6 Mittelwert 2,3 (1,8 - 2,7)	Median 183,0 Mittelwert 758,9 (376,5 - 1141,0)
Kategorie 1 + 2	Median 3,4 Mittelwert 3,9 (3,4 - 4,3)	Median 258,5 Mittelwert 1673,0 (587,0 - 2758,0)
Kategorie 3 + 4	Median 1,9 Mittelwert 2,5 (2,2 - 2,7)	Median 183,0 Mittelwert 934,7 (629,0 - 1240,0)

Die Daten sind als Median und Mittelwert (95 %-KI) angegeben.

\*Als Maximalwerte des CRP und IL-6 wurde der höchste dokumentierte Wert in den ersten 7 Tagen ab Sepsisbeginn festgelegt. Werte bei eventueller Reinfektion wurden nicht miteinbezogen.

\*\*Der kleine Stichprobenumfang erklärt errechnete Werte.

**Tab. 16: Maximalwerte des CRP und IL-6**

Die dokumentierte maximale CRP-Konzentration der Gesamtpopulation beträgt im Median 2,2 mg/dl, der maximale IL-6-Wert 194,0 pg/ml.

Bei der Betrachtung der Maximalwerte des CRP fällt im Vergleich der einzelnen Gruppen ein deutlicher Unterschied zwischen den Risikokategorien auf. Kategorie 3 + 4 (mittleres und niedriges Risiko) liegen mit einem Median von 1,9 mg/dl deutlich unter dem Median von 3,4 mg/dl der beiden stärker gefährdeten Gruppen Kategorie 1 + 2 (Infektion nachgewiesen und hohes Risiko). Der Unterschied stellte sich statistisch allerhöchst signifikant dar, das Signifikanzniveau liegt bei  $< 0,0001$  (s. Appendix 9).

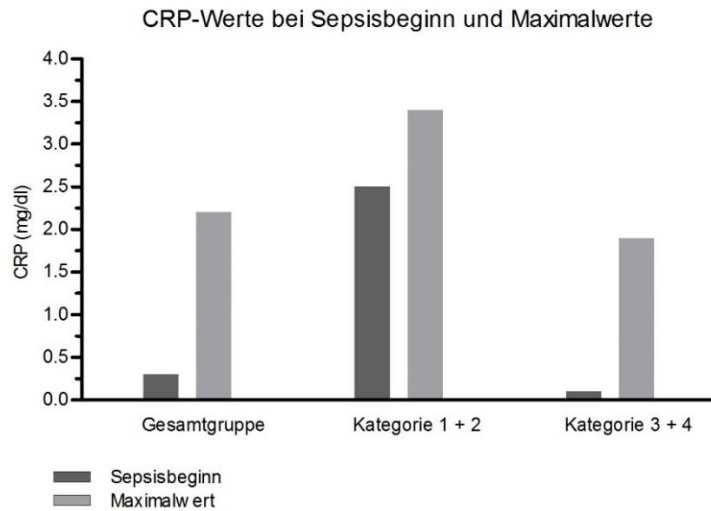
Bei gleicher Analyse des IL-6 zeigt sich eine ähnliche Tendenz. Während der maximale IL-6-Spiegel bei der Kategorie 3 + 4 im Median 183,0 pg/ml beträgt, liegt der Median der Kategorie 1 + 2 mit 258,5 pg/ml erneut höher. Jedoch weist das Ergebnis mit  $p = 0,1194$  keine statistische Signifikanz auf (s. Appendix 9).

Somit konnte nicht nur bei der Analyse der initialen, sondern auch bei der Analyse der Maximalwerte eine Korrelation zwischen den Entzündungsparametern und den Risikokategorien nachgewiesen werden.

### Vergleich der Werte bei Sepsisbeginn und Maximalwerte

Zu Therapiebeginn liegt die CRP-Konzentration der Gesamtpopulation bei einem Median von 0,3 mg/dl, die Analyse der Maximalwerte ergab einen Median von 2,2 mg/dl, und liegt somit deutlich höher als der initiale Medianwert (s. Tab. 15; 16). Betrachtet man die Gruppen nach Risikokategorie einzeln, zeigt sich, dass dies für alle Untergruppen gilt. In jeder Kategorie liegt der Median des maximalen CRP-Werts deutlich höher als zu Sepsisbeginn. Abb. 7

veranschaulicht, dass der Unterschied in Kategorie 3 und 4 am auffälligsten ist. Während der initiale Wert für Kategorie 3 + 4 einen Median von 0,1 mg/dl annimmt, liegt die maximale, im Verlauf erreichte CRP-Konzentration bei einem Median von 1,9 mg/dl.

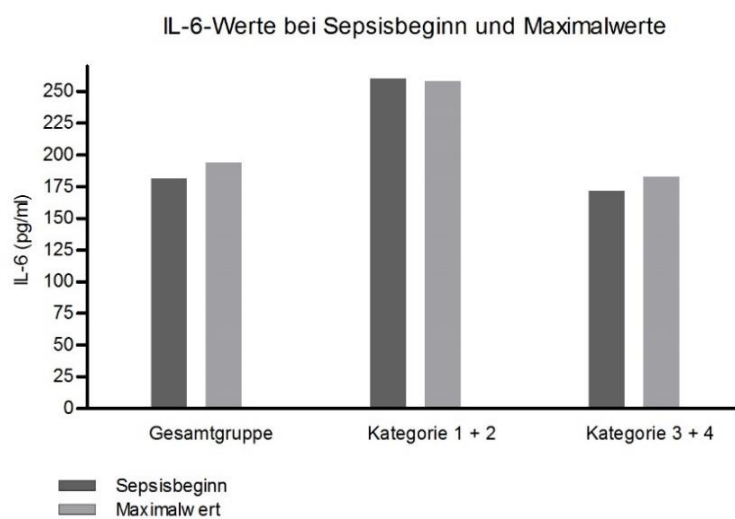


Dargestellt wurde der Median.

**Abb. 7: CRP-Werte bei Sepsisbeginn und Maximalwerte**

Die Analyse der IL-6-Werte zeigt, dass die berechneten Mediane der initialen (181,5 pg/ml) und maximalen IL-6-Konzentration (194 pg/ml) dagegen auf einem ähnlichen Niveau liegen, der Median stieg im Verlauf nur minimal an.

In Abb. 8 ist zudem zu sehen, dass maximale und initiale Werte in allen Gruppen auf annähernd gleichem Niveau liegen.



Dargestellt wurde der Median.

**Abb. 8: IL-6-Werte bei Sepsisbeginn und Maximalwerte**

(Bemerkung: Auffällig ist der Maximalwert der Kategorie 2, der mit einem Median von 259 pg/ml etwas niedriger liegt, als der Median der initial erhobenen Werte, der bei 262 pg/ml liegt. Dies ist kein Fehler in der Auswertung, sondern lässt sich dadurch erklären, dass einige Patienten, bei denen keine, nach unseren Definitionen, initialen Werte in den Akten dokumentiert waren, von der Analyse für die initialen IL-6-Werte ausgeschlossen werden mussten. Wurde bei diesen Patienten im späteren Verlauf ein IL-6-Wert erhoben, ging dieser jedoch in die Berechnung der Maximalwerte ein.)

### CRP und IL-6-Werte in Abhängigkeit einer frühzeitigen Beendigung der antibiotischen Therapie

Vergleicht man die Gruppe der Patienten, deren Antibiotikatherapie innerhalb der ersten 48 h abgesetzt wurde, mit der Gruppe der Patienten mit einer längeren Antibiotikatherapie, fallen sowohl bei der Betrachtung des CRP, als auch des IL-6 deutliche Unterschiede auf.

Der Maximalwert beider Entzündungsparameter liegt im Median in der Gruppe der Patienten, deren Antibiotikatherapie innerhalb der ersten 48 h abgesetzt wurde, deutlich niedriger. Der CRP-Wert beträgt im Median 0,4 mg/dl, sowie der IL-6-Wert 93,9 pg/ml, während die Werte in der Gruppe der Patienten mit einer längeren Antibiotikatherapie bei 2,5 mg/dl, sowie 218,0 pg/ml liegen (s. Tab. 16).

Die Betrachtung der Werte bei Sepsisbeginn in genannten Gruppen zeigen ähnliche Ergebnisse, wobei zu erwähnen ist, dass die Mediane der CRP-Werte deutlich weniger voneinander abweichen (0,1 mg/dl vs. 0,4 mg/dl), als in vorhergegangener Betrachtung der Maximalwerte (s. Tab. 15).

Es spiegelt sich folglich eine Korrelation der Entzündungsparameter mit der gesundheitlichen Erscheinung, bzw. des Krankheitsverlaufs des Kindes.

## 5.2 Diskussion

Schon im Jahre 1981 stellte Philip die These auf, dass laborchemische Biomarker eine Möglichkeit darstellen könnten, Antibiotikagaben bei Neugeborenen zu reduzieren [3, 16]. Ein Biomarker, der mit hoher Sicherheit zwischen dem Vorhandensein und dem Fehlen einer systemischen bakteriellen Infektion differenzieren könnte, wäre eine bedeutende Entscheidungshilfe bei der Steuerung einer Antibiotikatherapie [4].

Die Suche nach einem geeigneten Biomarker, der eine kürzere Behandlungsdauer ermöglicht, stellt folglich seit den letzten Jahrzehnten ein wichtiges Forschungsthema im Bereich der Neonatologie dar [17]. Viele Infektionsmarker spiegeln als Teil der Entzündungskaskade die Reaktion auf eine Infektion wider [17]. Je nachdem, ob es sich um proinflammatorische Zytokine (z. B. IL-6, IL-8) oder Akute-Phase-Proteine (z. B. CRP, PCT) handelt, unterscheiden sich ihre diagnostischen Eigenschaften und deren Wertigkeit, in Abhängigkeit davon, zu welchem Zeitpunkt sie zur Beurteilung herangezogen werden [18]. So hat ein direkt zu Sepsisbeginn gemessenes IL-6 eine ganz andere Aussagekraft, als ein nach 2 d gemessener Wert. Dies erschwert die Bewertung der Laborergebnisse. Es scheint einleuchtend, dass genaue Kenntnisse über die jeweiligen Eigenschaften und Limitationen der einzelnen Biomarker zwingend erforderlich für eine korrekte Interpretation gemessener Laborwerte sind, und somit die Basis dafür darstellen, dass sie als Entscheidungshilfe für die Behandlungsentscheidungen der betreuenden Ärzte dienen.

Aktuelle Studien stellen neue laborchemische Infektionsmarker vor, die alleine eingesetzt werden können, oder in Kombination, um ihre Spezifität und Sensitivität zu verbessern, und eine frühe Diagnose einer Neugeborenensepsis zu ermöglichen [19]. Zahlreiche Biomarker wurden auf ihre Charakteristika und ihr Potential als Sepsisindikator getestet. Zudem wurden Untersuchungen zur Interpretation der Veränderungen des Blutbildes durchgeführt.

Laut der AWMF Linie von 2018 werden bei Beginn der Symptomatik neben der Blutkulturdiagnostik folgende Laboruntersuchungen empfohlen: Blutbild mit Differenzialblutbild, CRP, sowie ergänzend zu Beginn IL-6 oder IL-8. [2]

In vorliegender Arbeit möchte ich mich auf genannte Laboruntersuchungen beschränken. Da der Vergleich der PCT-gesteuerten Antibiotikatherapie der NeoPInS-Studie mit der Regelversorgung in München (CRP und IL-6) im Mittelpunkt der Arbeit steht, soll zudem insbesondere PCT als Infektionsmarker bei Verdacht auf eine EOS beleuchtet werden.

Die jeweiligen Vor- und Nachteile der etablierten laborchemischen Biomarker und Veränderungen im Blutbild, sowie ihr Potential als Infektionsparameter, sollen im Folgenden aufgezeigt werden.



### 5.2.1 Leukozytenzahl

Im Rahmen einer Neugeborenenensepsis kann eine Leukozytopenie durch Verbrauch entstehen und somit einen Hinweis auf eine Sepsis darstellen. Grundsätzlich zeigt die Anzahl der zirkulierenden Leukozyten im peripheren Blut jedoch eine geringe Sensitivität und Spezifität für eine Neugeborenenensepsis auf. [2]

Neutropenien, Neutrophilien und normale Neutrophilenzahlen können ebenfalls vorkommen. So wiesen in einer Studie nach Hornik et al. 60 % der Kinder mit einer positiven Blutkultur eine unauffällige Leukozytenzahl auf. [20]

Leukopenien ( $< 5 \text{ G/l}$  bzw.  $< 1 \text{ G/l}$ ) sind häufiger mit einer Neugeboreneninfektion assoziiert, und haben eine höhere Spezifität als Leukozytosen ( $> 30 \text{ G/l}$ ) [1, 10, 21]. Jedoch wurden Leukopenien bei moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen in der Studie nach Hornik et al. eher selten beobachtet, und wiesen eine niedrige Sensitivität auf [20]. In Untersuchungen nach Philip et al. lagen die Werte bei einer Spezifität von 94 % und einer Sensitivität von 50 % [21].

Zudem ist die Leukozytenzahl im peripheren Blut abhängig von zahlreichen Faktoren wie beispielsweise dem GA, Geburtsmodus, und dem postnatalem Alter, und die maschinelle Zählung kann durch kernhaltige Erythrozyten-Vorstufen verfälscht werden [2]. Ein physiologischer Abfall der Leukozytenzahl nach dem 5. LT, sowie genannte Einflussfaktoren müssen bei der Interpretation des Blutbildes berücksichtigt werden [1].

In Anbetracht der geschilderten Nachteile scheint ein Heranziehen der Leukozytenzahl als Infektionsparameter problematisch.

Dies spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen: Der Anteil der Patienten mit Leukozytenzahlen im kritischen Bereich war insgesamt sehr niedrig (Leukozytenzahl  $\leq 5 \text{ G/l}$  bei 2 %; Leukozytenzahl  $\geq 30 \text{ G/l}$  bei 13 %). (Prozentangaben unter Vernachlässigung der Patienten mit unbekanntem Leukozytenwert.) Eine statistische Signifikanz im Vergleich der Dauer der Antibiotikatherapie der Gruppe der Patienten mit Werten im kritischen Bereich mit der Gruppe der Patienten mit unauffälligen Leukozytenzahlen konnte nicht festgestellt werden. Es wäre allerdings denkbar, dass dies auf den geringen Stichprobenumfang der Patientengruppe mit Leukozytenwerten im kritischen Bereich zurückzuführen ist, und sich bei einem größeren Studienumfang ein signifikantes Ergebnis ergeben könnte (s. Tab. 10; 11).

### 5.2.2 Thrombozytenzahl

Ähnlich verhält es sich um die Thrombozytenzahl. Weder die erstmalige Bestimmung, noch der Verlauf der Thrombozytenzahl eignen sich als Monitoring- oder Sepsisparameter bei einer Neugeboreneninfektion [21].

Zwar kann es im Rahmen einer Neugeboreneninfektion zu einer IL-6-vermittelten Thrombozytose oder -zytopenie kommen, doch ist diese vergleichsweise unspezifisch. Die Inzidenz ist für beide gering, wobei eine Thrombozytopenie etwas häufiger auftritt. [21] Diese in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten, konnte auch in unseren Untersuchungen beobachtet werden. Bei insgesamt 12 % der Patienten wurden Thrombozytenwerte im kritischen Bereich gemessen. Davon wiesen 9 % eine Thrombozytopenie auf, und lediglich 4 % eine Thrombozytose. (Prozentangaben unter Vernachlässigung der Patienten mit unbekanntem Thrombozytenwert.)

Eine Ursache hierfür könnte die physiologische postnatale Thrombozytopenie darstellen, die bis zu 72 h nach Geburt auftreten kann. Eine während einer Neugeboreneninfektion aufgetretene Thrombozytopenie kann noch Tage bis Wochen nach Infektion bestehen bleiben. Als Einflussfaktor auf die gemessenen Thrombozytenkonzentrationen stellt sie gleichzeitig den ersten einschränkenden Faktor zur Interpretation der Thrombozytenwerte dar. [21] Ein weiterer zu nennender Aspekt ist, dass eine Thrombozytopenie auch ein Hinweis auf eine systemische Pilzinfektion sein kann [1]. Problematisch ist zudem die Gefahr einer Verklumpung bei der Blutabnahme, die in Konsequenz zu falsch niedrigen Thrombozytenwerten führt. Häufig kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, ob es sich bei einer gemessenen Thrombozytopenie um eine Fehlmessung handelt.

Bei der Betrachtung unserer Ergebnisse fällt auf, dass in Hinsicht auf die Dauer der Antibiotikatherapie ein höchst signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe mit Thrombozytenwerten im kritischen Bereich (Median 6 d) und der Gruppe mit unauffälligen Thrombozytenwerten (Median 5 d) nachgewiesen werden konnte (s. Tab. 12; 13).

Da bei den Leukozytenwerten kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte, ist kritisch einzuwenden, ob sich der Unterschied möglicherweise nur aus der ungenauen Angabe der Dauer der Antibiotikatherapien (Einheit in d) ergibt. An dieser Stelle sollte hinzugefügt werden, dass die Erhebung der Thrombozytenwerte in München keinen konkreten Richtlinien folgte (z. B. keine gleichen Uhrzeiten, Messintervalle, ...). Dies ist darauf zurück zu führen, dass die Datenerhebung retrospektiv erfolgte. Festgelegte, besser koordinierte Zeiten zur Blutabnahme könnten eindeutigere Ergebnisse ermöglichen.

Da jedoch trotz des vergleichsweise kleinen Stichprobenumfangs (Gruppe mit Werten im kritischen Bereich) eine deutliche Tendenz dargestellt werden konnte, würde es sich hier anbieten, diese Ergebnisse mit Hilfe einer größer angelegten Studie zu überprüfen, und

eventuell zusätzlich zu beleuchten, inwiefern kritische Thrombozytenwerte Hinweise auf einen septischen Schock geben können.

Eine Korrelation der Thrombozytenzahl mit dem Krankheitsverlauf scheint unseren Ergebnissen zu Folge nachgewiesen. In Übereinstimmung mit der Literatur lässt sich jedoch sagen, dass die Messung der Thrombozytenkonzentration weder zur Erkennung, noch zum Monitoring einer Neugeboreneninfektion geeignet ist [21].

Selbiges gilt, wie bereits zuvor beschrieben, für die Leukozytenzahl. Leukozyten- und Thrombozytenzahl sollten lediglich ergänzend zu etablierten Biomarkern herangezogen werden.

### 5.2.3 IL-6

IL-6 ist einer der am häufigsten genutzten, und meist untersuchten Biomarker bei Neugeborenen Sepsis [17, 22].

Es wird von T- und B-Zellen früh produziert, und wirkt als proinflammatorisches Zytokin auf verschiedene Zellen wie Plasmazellen, Monozyten, Fibroblasten, T-Lymphozyten und Hepatozyten [10]. So beteiligt es sich u. a. bei der Regulierung der Immunreaktion auf eine Infektion, der Stimulation der Thrombopoese, und bewirkt direkt die Synthese von Akute-Phase-Proteine (z. B. CRP in den Hepatozyten) [10, 17, 23].

Folglich ist ein Anstieg der IL-6-Konzentration im Verlauf einer bakteriellen Infektion deutlich früher im Plasma detektierbar als Veränderungen des CRP-Wertes [23]. Der Peak wird nach 3 h erreicht [24]. IL-6 weist zu Beginn einer Infektion somit die höchste Sensitivität auf und eignet sich daher hervorragend zur Frühdiagnostik einer Sepsis [10, 18].

Dieser frühe Anstieg im Blutplasma als Reaktion auf eine Infektion konnte auch durch die Ergebnisse vorliegender Studie belegt werden. Bei 81 % aller Kinder lagen die IL-6-Werte zu Beginn der Symptomatik im kritischen Bereich ( $\geq 30$  pg/ml). Zum Vergleich: Bei lediglich 65 % ließ sich bei Sepsisbeginn ein CRP-Wert im kritischen Bereich ( $\geq 1$  mg/dl) verzeichnen (s. Tab. 14).

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Kontrolle der Entzündungsparameter uneinheitlich erfolgte, und im Verlauf der antibiotischen Therapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten, und je nach Patient unterschiedlich häufig gemessen wurde. Wäre eine Messung der Entzündungsparameter direkt nach der Geburt bei allen Neugeborenen durchgeführt worden, ist davon auszugehen, dass der Anteil der Kinder mit einem CRP-Wert im kritischen Bereich erheblich niedriger läge. Dass trotz der uneinheitlichen, und vergleichsweise späten Messung der Entzündungswerte, ein so deutlicher Unterschied besteht, zeigt umso mehr, welche große klinische Relevanz dem IL-6 als frühem Marker zukommt.

Selbst in der Gruppe der Patienten mit einem niedrigen Sepsisrisiko (Kategorie 4) liegt der IL-6-Wert mit einem Median von 139,5 pg/ml schon zu Sepsisbeginn weit über dem von Obladen et al. vorgeschlagenem Referenzwert von 30 pg/ml (s. Tab. 15). Dies bestätigt die These, dass ein erhöhter IL-6-Wert von großer Bedeutung im klinischen Alltag sein kann. Die IL-6-Konzentration steigt bei neonataler Sepsis bereits vor dem Auftreten eindeutiger klinischer Symptome an, und kann dann als Hinweis auf eine mögliche Infektion Grund für eine intensiveren Überwachung sein [23].

Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass die IL-6-Konzentration unabhängig vom Geburtsmodus, GA, GG, einer präpartalen Steroidbehandlung und der Erregerart ist. Da mit modernen Methoden schon nach 90 Minuten erste Laborergebnisse erhältlich sind, stellt die IL-6-Messung folglich eine verlässliche Möglichkeit für die Verwendung als frühem Sepsismarker dar, und kann helfen, früh eine notwendige Antibiotikatherapie zu erkennen und zu initiieren. [23]

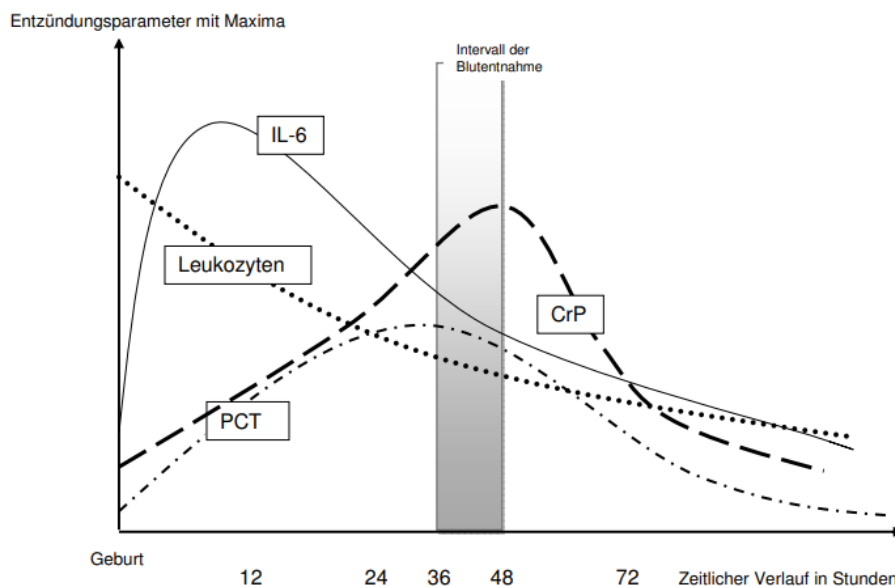
Im Folgenden sollen die Nachteile erläutert werden.

Ein Anstieg des IL-6 auf Werte über 1000 pg/ml im Rahmen einer bakteriellen Infektion ist möglich, hat jedoch laut Chiesa et al. keine Aussage über die Schwere der Infektion [21, 25]. Bei Betrachtung unserer Ergebnisse fällt auf, dass ein hoch signifikanter Unterschied zwischen dem IL-6-Spiegel der stärker gefährdeten (Kategorie 1 + 2) und weniger gefährdeten (Kategorie 3 + 4) Patienten nachgewiesen werden konnte (260,5 pg/ml vs. 171,5 pg/ml) (s. Tab. 15; 16). Dieses Ergebnis stimmt nicht mit der genannten Behauptung überein, sondern legt die Annahme nahe, dass eine Korrelation zwischen der IL-6-Konzentration und der Schwere der Infektion besteht. Auch andere Quellen erläutern, dass die Höhe der IL-6-Konzentration durchaus mit dem Ausmaß der Entzündungsreaktion, der Prognose, sowie der Mortalitätsrate korreliert [26-28]. Hohe IL-6-Level konnten bei Sepsispatienten als starker Prädiktor für Mortalität nachgewiesen werden [26]. Dies widerspricht den Untersuchungen von Chiesa et al. jedoch nicht gänzlich. So stellt auch er die Annahme auf, dass bei Neugeborenen ohne Infektion die IL-6-Werte von einigen Risikofaktoren, sowie Stress während der Geburt abhängen. Als Beispiel wird ein höheres IL-6-Level bei einer vaginalen Geburt angeführt. [25] Dies stimmt mit der Studie von Kafetzis et al. überein, in der die erhöhten IL-6-Werte bei gesunden Neugeborenen auf eine Stressreaktion während der Geburt zurück geführt wurden, und zudem gezeigt werden konnte, dass auch Neugeborene mit nicht-infektiösen Erkrankungen (z. B. Asphyxie, Respiratory distress syndrom, Pneumothorax) hohe IL-6-Konzentrationen aufweisen. [24] Diese Einflüsse müssen bei der Interpretation von IL-6-Werten berücksichtigt werden. Es ist kritisch anzumerken, dass die in unserer Studie durchgeführte Einteilung in die Risikokategorien, genau wie jede andere Einteilung in Schweregrade der Erkrankung vom

subjektivem Empfinden der behandelnden Ärzte maßgeblich beeinflusst wird. Die Thematik kann hier nur am Rande behandelt werden. Um diesen Zusammenhang eindeutig dazustellen, bräuchte es eine prospektive, randomisierte Studie mit häufigen, regelmäßigen IL-6-Messungen. In diesem Zusammenhang würde es sich anbieten, zusätzlich den Einfluss einer maternalen Kortikoidtherapie auf den IL-6-Spiegel zu beleuchten. [21]

Ferner sollte hinzugefügt werden, dass IL-6 in Hinsicht auf die Spezifität anderen Biomarkern (z. B. CRP) unterliegt [22, 24].

Eine weitere große Limitation liegt in der kurzen Halbwertszeit des IL-6 begründet. Die Sensitivität des IL-6 nimmt bereits nach 24 h erheblich ab, die Werte können sogar unterhalb der Nachweisgrenze liegen [2, 23]. Abb. 9 stellt die Kinetik der Parameter im direkten Vergleich dar und veranschaulicht den schnellen Anstieg und Abfall des IL-6.



**Abb. 9: Zu erwartender Verlauf der Infektionsparameter im Verlauf einer Infektion und antibiotischen Therapie [10]**

Ein Blick auf unsere Ergebnisse bekräftigt diese These. Die Maximalwerte und die zu Sepsisbeginn gemessenen Werte liegen im Median annähernd auf gleichem Niveau (194 pg/ml vs. 181,5 pg/ml), d. h. die IL-6-Konzentration steigt zu Beginn der Sepsis sehr schnell an, steigt im Verlauf aber nur noch gering (s. Tab. 15; 16). IL-6, genau wie IL-8, eignet sich aufgrund seiner Kinetik folglich schlecht zur Verlaufskontrolle, und ist in der späteren Phase einer Sepsis nicht als Infektionsparameter geeignet [2].

Aus genannten Gründen wird eine Kombination von einem „Frühmarker“ (z. B. IL-6; IL-8) mit einem „Spätmarker“ (z. B. CRP) empfohlen, um eine höhere Sensitivität bei gleichzeitig hoher Spezifität zu erreichen [17, 29].

Die Sensitivität beschreibt die Wahrscheinlichkeit, unter allen Verdachtsfällen die tatsächlich Erkrankten zu erkennen, die Spezifität beschreibt die Wahrscheinlichkeit, die nicht Erkrankten auch korrekt als nicht-erkrankt zu identifizieren [2].

In Bezug auf die Diagnose einer Neugeborenensepsis ist eine hohe Sensitivität von großer Bedeutung, da es sich um eine Krankheit mit schwerwiegenden Folgen handelt, und folglich das worst-case-Szenario wäre, ein erkranktes Neugeborenes nicht als krank zu identifizieren. Eine hohe Spezifität ist jedoch ebenso anzustreben, da eine unnötige antibiotische Behandlung nicht erkrankter Patienten zwangsweise mit einer finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem, sowie gesundheitlichen Folgen und Nebenwirkungen für betroffene Kinder verbunden ist.

Für die behandelnden Ärzte sind zudem die Vorhersagewerte von Interesse. Der positive prädiktive Wert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass das Testergebnis eines erkrankten Patienten den Patienten auch tatsächlich als krank identifiziert. Der negative prädiktive Wert, beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass das Testergebnis einen nicht-erkrankten Patienten ebenso korrekt als nicht-krank identifiziert. Der Unterschied zur Sensitivität und Spezifität liegt darin, dass die prädiktiven Werte die Wahrscheinlichkeit beschreiben, ob ein schon vorliegendes Ergebnis korrekt ist. Sie sind dementsprechend abhängig von der Prävalenz der Erkrankung in der untersuchten Gruppe.

Auf Basis dieses Wissen, bestätigt Tab. 17 die These, dass eine Kombination eines „Frühmarkers“ mit einem „Spätmarker“ zu Beginn der Sepsis eine deutlich höhere Sensitivität (bei gleichzeitig hoher Spezifität) erreicht, als einer der Marker alleine [2, 30].

	IL-6 oder IL-8, 0h*	CRP, 0h*	IL-6/-8 + CRP, 0h*	CRP, 24h*
Sensitivität %	73 (44-91)	46 (22-88)	90 (80-100)	97 (47-97)
Spezifität %	76 (66-93)	86 (41-100)	73 (66-100)	94
Positiver prädiktiver Wert %	56 (30-85)	63 (35-100)	51 (26-72)	~99
Negativer prädiktiver Wert %	85 (80-97)	88 (77-94)	94 (90-100)	100

\*Stunden nach klinischem Verdacht.

Die Daten sind als Mittelwert (Spannweite) angegeben. (Abweichende obere Grenzen des Referenzbereiches gesunder Neugeborener: IL-6 50/100 pg/ml, IL-8 70 pg/ml)

**Tab. 17: Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte der Infektionsparameter [2]**

Viele Autoren nennen hierbei eine parallele Bestimmung des IL-6 und CRP im Plasma. [2, 10, 24] Die hohe Sensitivität im Verlauf der Infektion wird dadurch erreicht, dass die Sensitivität von CRP nach 24 h bis zu einem Wert von 97 % ansteigt [2]. Gemessene IL-6-Konzentrationen fallen in gleicher Zeit dagegen auf 67 % (bzw. 58 % nach 48 h) ab. [2, 17] Laut der AWMF Linie von 2018 konnte durch die Kombination von IL-6/IL-8 und CRP bei 98,2 % von Neugeborenen mit positiver Blutkultur bereits in der ersten Blutentnahme eine bakterielle Infektion diagnostiziert werden [2]. Eine Kombination von IL-6 bzw. IL-8 mit CRP

wird auch von zahlreichen anderen Autoren empfohlen, nicht nur zur Diagnose einer Neugeborenenensepsis, sondern auch als Hilfsmittel für eine risikofreie frühe Beendigung der antibiotischen Therapie [3, 17, 30].

Zusammenfassend stellt sich IL-6 als ein sehr nützlicher Marker in der frühen Phase der EOS heraus, hierbei dem CRP deutlich überlegen, sollte jedoch niemals allein zur Sepsisdiagnose herangezogen werden [17]. Dies gilt jedoch für jeden der vorgestellten Biomarker.

#### 5.2.4 IL-8

Für die Ergebnisse dieser Arbeit spielt das IL-8 keine Rolle, da es in München nicht zu den standardmäßig bestimmten Laborparametern zählt. Der Vollständigkeit halber soll trotzdem ein kurzer Überblick über die Rolle des IL-8 als Sepsismarker gegeben werden.

Das IL-8 eignet sich, wie bereits erwähnt, ebenso wie das IL-6, zur Frühdiagnostik einer neonatalen Sepsis [10]. Es wird im Verlauf der Erkrankung früh gebildet, sodass erhöhte IL-8-Werte bereits nach 1 - 3 h im Plasma nachweisbar sind, folglich zu einem Zeitpunkt, in dem häufig noch gar kein Anstieg des CRP nachweisbar ist. [10, 17, 24] Daraus ergibt sich für die ersten 6 h nach Sepsisbeginn eine höhere Sensitivität als für CRP, in der einige Forscher das Potential für ein erweitertes Anwendungsgebiet von IL-8 sehen. Ursprünglich wurden Biomarker in erster Linie zu Rate gezogen, um zu entscheiden, wann eine Antibiotikatherapie beendet werden kann, nun könnte IL-8 als Hilfsmittel bei der Entscheidung dienen, ob, oder ob nicht, eine Therapie initiiert werden sollte. So wurden in einer Studie von Franz et al. unter der Verwendung von IL-8 weniger Kinder antibiotisch behandelt, als in der Standardgruppe (36,1 % vs. 49,6 %). [17, 31]

Genau wie das IL-6, ist das IL-8 jedoch auch weniger spezifisch als das CRP, und hat eine kurze Halbwertszeit [24]. Zudem stellt die IL-8-Plasmakonzentration nur einen kleinen Teil des gesamten IL-8 dar, da der größere Teil zellgebunden vorliegt (schnelle Bindung an Leukozytenrezeptoren). [17, 24] Es stehen spezielle Techniken zur Verfügung, um die Gesamtkonzentration des IL-8 zu messen, und somit den diagnostischen Nutzen des IL-8 zu verbessern. Durch diese Techniken kann zwar auch nach 6 h, und sogar nach 24 h, noch eine deutlich höhere Sensitivität erzielt werden, jedoch erfordert dies spezielle Anforderungen an die Labore, sowie höhere Kosten. [17]

Insgesamt bleibt zu sagen, dass IL-8 eine gute Alternative zum IL-6 als Marker in der frühen Phase der EOS darstellt. Eine Kombination von IL-8 mit CRP wird von der AWMF Leitlinie genau wie eine Kombination von IL-6 mit CRP als Empfehlung gegeben [2].

### 5.2.5 CRP

Gegenwärtig wird zur Diagnose einer EOS häufig standardmäßig das CRP in Kombination mit klinischen Symptomen (z. B. erhöhte Atemfrequenz, Hypo-/Hyperthermie,..) verwendet [32, 33].

Der Anstieg des CRP ist verzögert, und erst vergleichsweise spät nach Beginn einer Entzündungsreaktion im Plasma messbar [2, 10]. Die Angaben in der Literatur variieren zwischen 8 - 24 h [1, 2, 12, 18]. Die Synthese dauert in etwa 8 - 10 h, die meisten Autoren geben an, dass nach 12 h erste CRP Messungen einen leichten Anstieg aufzeigen können, der Peak jedoch erst nach 24 - 48 h erreicht wird [2, 9, 10, 17, 18, 21].

Es erscheint einleuchtend, dass dies eine Limitation des CRP als Infektionsparameter zur Diagnose einer Neugeboreneninfektion darstellt. Zu Beginn der Sepsis hat das CRP zwar eine hohe Spezifität, jedoch nur eine niedrige Sensitivität [2, 10, 18]. Dies bedeutet einerseits, dass ein hoher CRP-Wert bei der ersten Untersuchung eines Reifgeborenen einen hohen positiven prädiktiven Wert für das Vorliegen einer Infektion hat (sofern die klinische Symptomatik passend) [2].

Andrerseits bedeutet dies jedoch auch, dass eine unauffällige CRP-Messung bei Erstuntersuchung nicht aussagekräftig ist, und eine Infektion nicht ausschließt [1, 2]. Als initialer Parameter zur Frühdiagnostik einer Sepsis ist das CRP folglich auf Grund der langsamen Kinetik nicht geeignet [1, 17, 21].

Der in der Literatur beschriebene langsame Anstieg des CRP steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. In Kategorie 4 und 3 (niedriges und mittleres Risiko) liegt das bei Sepsisbeginn gemessene CRP im Median bei lediglich 0,1 mg/dl, die Kinder wurden jedoch trotz des niedrigen CRP als gefährdet eingestuft. Die beiden stärker gefährdeten Gruppen, Kategorie 1 + 2 (Infektion nachgewiesen und hohes Risiko), liegen mit einem Median von 2,5 mg/dl deutlich höher (s. Tab. 15). Ein hoher Anstieg in den ersten drei LT sollte als deutlicher Hinweis auf eine mögliche Neugeboreneninfektion interpretiert werden [10]. Die vorliegenden Ergebnisse, die schon hohe CRP-Werte zu Sepsisbeginn vorweisen, widersprechen jedoch nicht der These, dass das CRP erst nach frühestens 12 h im Plasma messbar ist, da die Messungen ohne klare Vorgaben und ohne einheitliche Zeitangaben durchgeführt werden. So wäre es möglich, dass erst nachdem sich ein Kind als klinisch auffällig präsentierte, eine Blutprobe genommen wurde. Ferner wurde immer der höchste CRP-Wert am Tag des Sepsisbeginns in die Wertung aufgenommen, d. h. bei einem früh morgens geborenem Kind könnten im Laufe des Tages mehrere Messungen durchgeführt werden, und ein stark erhöhter Wert, der spät abends (nach 12 h) erfasst wurde, wäre noch in unsere Auswertung aufgenommen worden als „zu Sepsisbeginn“. Dies stellt zudem eine gewisse Limitation der vorliegenden CRP Auswertung dar, da ein spät



geborenes Kind zwangsläufig mit einem tendenziell niedrigen CRP-Wert am Tag des Sepsisbeginn, sowie ein früh geborenes mit einem tendenziell höheren Wert erfasst wird. Im Vergleich der Werte bei Sepsisbeginn und der CRP-Maximalwerte liegt in jeder Kategorie der Median des Maximalwerts deutlich höher als der zu Sepsisbeginn erhobene Wert (s. Tab. 15; 16). Dies bestätigt die Annahme, dass das CRP langsam und spät ansteigt. (Zur Erinnerung: Im Gegensatz dazu unterschieden sich bei der Analyse des IL-6 die Maximalwerte kaum von den Werten zu Sepsisbeginn, und belegen den schnellen Anstieg des IL-6.)

Die Maximalwerte repräsentieren die höchsten im Verlauf gemessenen CRP-Konzentrationen und bestätigen, dass der Peak, wie bereits erwähnt, erst nach 24 - 48 h erreicht wird [21]. Bis zu diesem Zeitpunkt steigen sowohl die Sensitivität, als auch der negative prädiktive Wert, und machen das CRP zu einem guten „Spätmarker“ in der späten Phase einer Neugeborenen-sepsis [17, 24]. In der späten Phase eignen sich CRP-Messungen gut zum Ausschluss einer Infektion (bei Werten < 1 mg/dl), zur Therapiekontrolle, und somit als Entscheidungshilfe, wann eine antibiotische Therapie risikofrei abgesetzt werden kann. Hierbei ist hinzuzufügen, dass es möglich ist, dass das CRP anfangs trotz Therapie noch ansteigt. [1]

Da das CRP nicht plazentagängig ist, ist ein Anstieg zwangsläufig als Infektionszeichen des Kindes zu deuten [34]. Allerdings ist das CRP nicht 100-prozentig spezifisch für bakterielle Infektionen, und auch andere Ursachen können nicht ausgeschlossen werden [24]. So konnten erhöhte CRP-Konzentrationen im Plasma beispielsweise auch bei viralen oder anderen nicht-infektiösen Ursachen (postoperative Komplikationen, Gewebnekrosen, Pankreatitis,..), sowie traumatischen Bedingungen während der Geburt (Mekoniumaspiration, frühzeitiger Blasensprung, perinatale Hypoxie..) nachgewiesen werden, ohne dass eine bakterielle Infektion vorliegt [10, 24, 34]. Zudem erschwert ein unspezifischer Anstieg in den ersten 2 - 3 LT die Interpretation der gemessenen CRP-Konzentrationen [24]. Ebenso schließen unauffällige CRP-Werte eine Infektion nicht gänzlich aus, beispielsweise im Falle einer Immunsuppression [34]. Insgesamt müssen all diese Einflussfaktoren bei der Interpretation des CRP beachtet und abgewogen werden. Dies bedarf klinischer Erfahrung.

Inwiefern das CRP-Level mit der Schwere der Erkrankung korreliert, bleibt umstritten. Einige Autoren gehen von einer Korrelation aus, jedoch ist dies limitiert, da in der Praxis häufig kein weiterer CRP Anstieg bei einem schweren Sepsisstadium erkennbar ist [32, 34].

Bei der Betrachtung unserer Ergebnisse fällt auf, dass die Maximalwerte des CRP in Kategorie 3 + 4 (mittleres und niedriges Risiko) im Median deutlich niedriger liegen, als in den beiden stärker gefährdeten Gruppen Kategorie 1 + 2 (Infektion nachgewiesen und hohes

Risiko), der Unterschied konnte als allerhöchst signifikant nachgewiesen werden (1,9 mg/dl vs. 3,4 mg/dl) (s. Tab. 16; Appendix 9). Ob dies als Hinweis zu deuten ist, dass das CRP eine Aussage über die Schwere der Erkrankung hat, bleibt jedoch fraglich, da die Einteilung in die Risikokategorien u. a. von der CRP-Konzentration abhängt. Zwar werden bei der Einteilung nicht die maximalen CRP-Werte, sondern die Werte zu Sepsisbeginn zu Rate gezogen, trotzdem eignet sich diese Analyse auf Grund dessen nicht für aussagekräftige Rückschlüsse auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und dem CRP-Level.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das CRP auf Grund seiner langsamen Kinetik nicht als alleiniger Infektionsmarker zur Sepsisdiagnose genutzt werden sollte [32]. In Kombination mit einem der bereits erläuterten „Frühmarkern“ bietet das CRP jedoch eine gute Möglichkeit zur Erkennung einer Neugeboreneninfektion, sowie zur Steuerung der antibiotischen Therapie. CRP-Messungen sollten dabei immer mehrfach und in geregelten Abständen erfolgen, um einen besseren diagnostischen Nutzen und eine höhere Sensitivität zu erzielen [24]. Nicht zuletzt auf Grund der guten Kosten-Nutzen-Relation wird auch gegenwärtig noch häufig das CRP als Infektionsparameter standardmäßig verwendet, obwohl neue Biomarker (z. B. PCT) in einigen Aspekten überlegen scheinen [33]. Vor- und Nachteile der PCT sollen im Folgenden erläutert werden.

#### 5.2.6 PCT

PCT, ein Propeptid des Calcitonin, wird beim Gesunden in den C-Zellen der Schilddrüse produziert [10, 24]. Seit Assicot et al. 1993 einen Zusammenhang von hohen PCT-Konzentrationen im Blutplasma mit bakteriellen Infektionen entdeckte, gewann das PCT als Akute-Phase-Protein als potentieller Infektionsparameter für die Diagnose von bakteriellen Infektionen schnell an Bedeutung [4, 35]. Bei Gesunden liegt die PCT-Konzentration unter dem messbaren Limit, im Falle von schweren bakteriellen Infektionen wird von Monozyten und Hepatozyten (nicht den C-Zellen der Schilddrüse) vermehrt PCT produziert, im Blutplasma können dann PCT-Werte bis zu 1000 µg/l erreicht werden [10, 17, 19, 35].

Ein derartig hohes PCT-Level wird in erster Linie bei systemisch bakteriellen Infektionen oder Pilzinfektionen beobachtet [24]. Bei lokalen bakteriellen Entzündungen (z. B. Abszessen), Neoplasmen, nicht-infektiösen inflammatorischen Reaktionen, sowie viralen Infektionen steigt das PCT-Level im Plasma dagegen nicht, oder nur gering an [4, 10, 24, 35]. Die Differenzierungsmöglichkeit zwischen bakteriellen und viralen Infektionen bietet im Vergleich zu anderen Infektionsparametern einen entscheidenden Vorteil in Hinsicht auf Therapieentscheidungen [29, 36]. Insbesondere in Hinsicht auf die Neugeborenenintensivmedizin ist es von großem Vorteil, eine mögliche Enterovirusinfektion

möglichst früh auszuschließen [33]. In einer Studie von Gendrel et al. konnten genannte Thesen bestätigt werden. Während bei allen Neugeborenen mit bakterieller Sepsis die PCT-Konzentration deutlich erhöht war, wurden bei den Patienten mit lokaler bakterieller Besiedlung und Virusinfektionen normale oder nur gering erhöhte Werte gemessen. Im Vergleich ist eine Messung des CRP deutlich weniger spezifisch für bakterielle Infektionen, und folglich schwieriger zu interpretieren [17, 33].

Bei Erwachsenen wird PCT bereits seit einigen Jahren zur Diagnose und Verlaufskontrolle bei Infektionen des Respirationstrakts, sowie Sepsis eingesetzt, und liefert vielversprechende Ergebnisse in Hinsicht auf eine Reduzierung des Antibiotikakonsums [5, 19, 22]. Einen wichtigen Aspekt stellt hierbei der zeitliche Gewinn durch die schnelle Kinetik des PCT dar. Insbesondere bei Frühgeborenen mit niedrigem GG, und einer kurzen Latenzzeit vom Beginn einer bakteriellen Infektion bis zur generalisierten Sepsis, könnten PCT-Messungen eine frühzeitige Diagnose ermöglichen [9, 29, 34]. Bereits nach 2 h ist das PCT im Plasma messbar, und erreicht nach bereits ca. 7 h den Höhepunkt [9, 19, 24, 34]. Auf Grund der relativ kurzen Halbwertszeit von 24 h fallen die Werte bei erfolgreicher antibiotischer Therapie meist schnell wieder ab [4-6, 19]. Mehrere wiederholte PCT-Messungen über die Zeit ermöglichten eine verlässliche Kontrolle, ob das Neugeborene gut auf die antibiotische Therapie anspricht (PCT-Level sinkt), oder nicht (PCT-Level bleibt gleich/steigt) [4, 34]. So ist davon auszugehen, dass sich unter einer erfolgreichen Therapie die PCT-Konzentration täglich in etwa halbiert [5]. Dies stellt einen erheblichen Vorteil gegenüber anderer etablierten Infektionsparameter dar, wie beispielsweise dem IL-6, das 24 h nach antibiotischer Behandlung nicht mehr messbar ist [17].

Da die Höhe des PCT-Plasmaspiegels das Ausmaß der Infektion widerspiegelt, eignet sich PCT nicht nur zum Monitoring und zur Kontrolle des Therapieerfolgs, sondern auch um die Prognose abzuschätzen [4, 22]. Die Konzentration ist proportional zur Schwere der Erkrankung [4, 6, 10, 24, 34], und ermöglicht dadurch einerseits ein frühes Erkennen einer Verschlechterung des Zustands, andererseits aber auch ein vergleichsweise risikofreies frühes Absetzen einer antibiotischen Therapie [36].

Dies steht im Einklang mit der hohen Sensitivität und Spezifität des PCT in Bezug auf die EOS und LOS, die in Studien mehrfach belegt werden konnte [4, 6, 17, 24]. Sowohl Sensitivität, als auch Spezifität liegen höher als bei CRP, und der negative prädiktive Wert liegt im Vergleich mit allen anderen etablierten Biomarkern für Infektionen am höchsten [4, 8, 9]. In Folge bedeutet dies, bei einer niedrigen PCT-Konzentration kann die antibiotische Therapie frühzeitig abgesetzt werden [9].

Unter Verwendung von PCT kam es zu weniger Antibiotika-Verschreibungen und einer früheren Beendigung der Therapie bei Erwachsenen mit Sepsis [36]. In der NeoPInS-Studie

konnte nachgewiesen werden, dass die PCT-abhängigen Antibiotikatherapie auch bei Neugeborenen mit Verdacht auf EOS zu einer deutlichen Verkürzung der Dauer der Antibiotikatherapie, sowie einer Reduzierung der Dauer des Krankenhausaufenthalts führt [5].

In kleinem Ausmaß könnte somit dem globalen Trend der Antibiotikaresistenzbildung entgegengewirkt, sowie die Nebeneffekte der Antibiotikagaben verringert werden [36].

An dieser Stelle kommt die Frage auf, warum auf Basis dieser Erkenntnisse, PCT noch nicht standardmäßig die bisher genutzten Infektionsparameter ergänzt oder abgelöst hat.

Zunächst sollte in diesem Zusammenhang der Kostenaspekt erläutert werden. Nicht nur die benötigten Geräte, sondern auch die täglichen Bestimmungen des PCT verursachen hohe zusätzliche Kosten. So ging Christ-Crain et al. im Jahre 2006 von Kosten in Höhe von 30 - 50 US-Dollar für eine PCT-Messung aus. (Dieser Preis bezieht sich auf die Schweiz, und schließt Testmaterial, Reagenzien, Angestellte, Zeit für die Verarbeitung von Proben, sowie den Kauf und die Wartung der Laborgeräte mit ein.) [37]

Die dadurch verursachten Kosten liegen über den Einsparungen, die durch eine Reduzierung der Antibiotikagabe erzielt werden könnten [4]. Selbst wenn im Therapieverlauf nur 3 - 4 Messungen pro Patient durchgeführt werden würden, wäre die PCT-abhängige Antibiotikatherapie erst kosteneffektiv ab einem Preis von 25 US-Dollar pro Analyse.

Um den Kostenaufwand auszugleichen, bräuchte es folglich entweder eine Senkung des Preises für die PCT-Messungen, eine Reduktion der Anzahl der PCT-Messungen, oder eine zusätzliche Betrachtung der möglichen Einsparungen durch unerwünschte Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö) und langfristige Überlegungen (Kosten auf Grund von entstehenden Antibiotikaresistenzen). [37]

Eine Reduktion der Anzahl der Messungen ist problematisch, da nur durch eine tägliche Bestimmung des PCT-Levels die Vorteile des PCT (Monitoring des Ansprechen auf die Antibiotikatherapie) in vollem Ausmaß genutzt werden können, beispielsweise Komplikationen frühzeitig erkannt und weitere therapeutische Maßnahmen rechtzeitig eingeleitet werden können [4].

Des Weiteren sollten nur hochwertige Testsysteme zur Verwendung kommen, um auch bei niedrigen Konzentrationen korrekte Ergebnisse zu gewährleisten [4, 36]. Es bedarf modernster Testsysteme für verlässliche Ergebnisse. Eine Senkung des Preises für die PCT-Messungen durch Verwendung eines weniger empfindlichen Assays ist als kritisch zu sehen [4].

Neben dem Kostenaspekt ist anzuführen, dass der diagnostische Nutzen des PCT weiterhin umstritten bleibt. Einige Autoren sind der Überzeugung, das PCT besser als alle anderen etablierten Biomarkern für die Diagnose und Verlaufskontrolle einer Sepsis geeignet ist [4,

22]. Andere gegenwärtige Studien konnten dies nicht nachvollziehen [4]. So wird auch in der AWMF Linie von 2018 angeführt, dass PCT insgesamt in der Diagnostik der bakteriellen Infektion des Neugeborenen zu keinen besseren Informationen führt als das weit verbreitet genutzte CRP [2]. Dass einige Studien keinen starken Effekt der PCT-abhängigen Antibiotikatherapie nachweisen konnten, könnte sich durch eine geringe Einhaltung des Protokolls (Arztentscheidungen entgegen den festgelegten Richtwerten) erklären lassen, sowie durch die Erfassung von nur einem einzigen PCT-Wertes anstelle von wiederholten PCT-Messungen [36].

Zudem ist die Interpretation des PCT zwar einfacher als die der Leukozytenzahl, des CRP oder IL-6, jedoch auch das PCT unterliegt zahlreichen Schwankungen und Einflüssen [8]. Bei Neugeborenen ist der PCT-Spiegel in den ersten LT auf Grund eines physiologischen Anstiegs während der intestinalen Kolonisation erhöht [4, 17, 38]. Nach der Geburt ändern sich die PCT-Normwerte nahezu stündlich [24]. Um diese Limitation der PCT-Interpretation zu umgehen, wurden altersabhängige Nomogramme für Normwerte des PCT in den ersten Lebensstunden eines Neugeborenen entworfen, mit Hilfe derer eine Infektion von einem physiologischen Zustand abgegrenzt werden kann (s. Appendix 11) [19]. Das PCT unterliegt jedoch nicht nur den physiologischen Schwankungen in den ersten 72 h, sondern hängt auch von zahlreichen anderen Faktoren, ab, die bei der Interpretation der gemessenen Werte berücksichtigt werden müssen [2].

Perinatalen Faktoren (vorzeitiger Blasensprung, Präeklampsie, AIS, Asphyxie), sowie eine prophylaktische Antibiotikagabe oder Diabetes der Mutter können den PCT-Spiegel beeinflussen, genau wie individuelle Schwankungen nicht auszuschließen sind [5, 9, 17, 24]. Auch Differentialdiagnosen (virale Infektion, Pilzinfektion) müssen im Hinterkopf behalten werden. Folglich bedeuten steigende PCT-Level nicht zwangsläufig, dass eine bakterielle Infektion vorliegt.

Es scheint einleuchtend, dass PCT keinesfalls ausreichend verlässlich als alleiniger Infektionsmarker zur Diagnose einer Neugeborenenensepsis ist [19, 24]. Neugeborene haben ein äußerst reaktives Immunsystem, und der klinische Gesamteindruck ist immer von entscheidender Bedeutung für die Diagnose [5]. Wie bei jedem anderen Infektionsmarker muss die Interpretation des PCT immer im klinischen Kontext erfolgen, und die Entscheidung zur Initiation einer antibiotischen Therapie bleibt folglich eine klinische [4, 6, 36].

Insgesamt lässt sich jedoch sagen, dass der diagnostische Nutzen des PCT in jedem Fall vergleichbar mit dem des CRP ist, und PCT momentan den vertrauenswürdigsten zur Verfügung stehenden Biomarker für systemische Infektionen darstellt [5, 24]. Dass in den meisten Fällen noch immer routinemäßig CRP als Standardlabortest verwendet wird, ist

folglich vermutlich in erster Linie auf die geringen Kosten und die historische Praxis zurück zu führen [37].

Der finanzielle Aspekt konnte in dieser Arbeit nur am Rande behandelt werden. Eine detaillierte Analyse der Kosten-Nutzen-Relation von routinemäßig durchgeführten PCT-Messungen im Rahmen der Diagnose und Verlaufskontrolle bei Neugeborenenensepsis stellt demnach ein Forschungsthema von hoher klinischer Relevanz dar. Sollten zukünftige Forschungen eine Möglichkeit finden, wie PCT kosteneffektiv als routinemäßiges Parameter im klinischen Alltag etabliert werden könnte, hätte dies das Potential, die momentanen Diagnose- und Behandlungsmethoden zu ergänzen und verbessern.

### 5.2.7 Fazit zu den zur Verfügung stehenden Infektionsparametern

Das wohl bedeutendste Fazit ist, dass keiner der aufgeführten Parameter allein, oder in Kombination so verlässlich ist, dass im Falle eines klinischen Verdachts auf einen schnellen Therapiebeginn verzichtet werden kann [2]. Die Beurteilung jedes Parameters muss im klinischen Kontext erfolgen, und mögliche Einflussfaktoren und Fehlerquellen müssen berücksichtigt werden.

Die Suche nach einem Goldstandard in der Diagnose der Neugeborenenensepsis geht weiter. Bis dahin stellt sich in der Praxis weiterhin der Einsatz eines sensitiven „Frühmarkers“ (z. B. IL - 6) in Kombination mit einem spezifischen „Spätmarker“ (z. B. CRP) als verlässliche Lösung heraus [2, 3, 17, 24, 29]. In Kombination mit klinischen Befunden und weiteren Laborparametern stellt auch PCT eine verlässliche Variante dar [4].

Aus dem momentanem Standpunkt heraus betrachtet, scheint es weniger entscheidend, welche Parameter genau zur Diagnose zu Rate gezogen werden, sondern viel mehr, dass eine gute Schulung und Aufklärung des Personals hinsichtlich der Interpretation des genutzten Laborparameters gegeben ist.

Erfahrung ist essentiell für den Umgang und die Interpretation von Infektionsparametern und könnte letztlich ebenso zu Verbesserungen von Therapieentscheidungen und folglich zu einer Reduzierung des Antibiotikakonsums führen, wie die Verwendung neuer Biomarker. Zudem besteht die Gefahr, sich zu sehr auf Laborwerte zu verlassen, anstatt die Behandlungsentscheidungen bei jedem Neugeborenen individuell abzuwägen [10, 36]. Infektionsmarker stellen aber durchaus eine gute Möglichkeit dar, sich weg von einer standardisierten Therapie, hin zu individuelleren Therapieentscheidungen zu bewegen [36].

In Bezug auf die Therapie in München hat PCT vermutlich durchaus das Potential, die Dauer der antibiotischen Therapie zu verkürzen, und die Behandlungsentscheidungen zu vereinfachen. Ein wesentlicher Punkt, der aber auch schon viel Verbesserung bringen

könnte, wäre die Einführung einer einheitlichen Struktur zur Erfassung von Laborparametern. Einheitliche Regeln, zu welchem Zeitpunkt, und wie häufig Blutproben genommen werden, würden den behandelnden Ärzten die Therapieentscheidungen erleichtern, und den Grundstein dafür legen, dass auch junge Ärzte schnell Erfahrung sammeln, in welchen Fällen risikofrei die antibiotische Therapie beendet werden kann. Folglich könnte ein strukturiertes, einheitliches Vorgehen womöglich eine Reduzierung der Antibiotikatherapie ermöglichen, ohne dass die Einführung eines neuen Infektionsparameters, verbunden mit den damit einhergehenden Investitionen, nötig ist.

## 6 Teil 3: Datenanalyse der Münchner Daten

Der Einfluss eines adäquaten Infektionsmarkers auf die Dauer der Antibiotikatherapie wurde nun ausführlich erläutert. An dieser Stelle stellt sich die Frage, ob die Dauer der Antibiotikatherapie womöglich durch andere relevante Aspekte ebenfalls stark beeinflusst werden könnte.

Im Mittelpunkt des folgenden Kapitels stehen mögliche Ansatzpunkte, um zukünftig eine kürzere Antibiotikatherapie bei Neugeborenen (bzw. eine Antibiotikatherapie bei weniger Neugeborenen) in München zu ermöglichen. Mögliche Ursachen für die bisher langen Dauern der Antibiotikatherapie (bzw. die hohen Raten an antibiotisch therapierten Neugeborenen) sollen aufgezeigt, und Lösungsansätze gefunden werden.

### 6.1 Ergebnisse

#### 6.1.1 Erregernachweis und -spektrum

##### 6.1.1.1 Anteil positiver Erregernachweise

Zu diagnostischen Zwecken wird in München als Standardmethode eine Blutkultur angelegt, sowie meist zusätzlich ein oder mehrere Abstriche genommen.

Ein positiver Keimnachweis in einer Blutkultur konnte bei nur 5 von 481 Patienten (1 %) erbracht werden. Bei 156 von 481 Kindern (32 %) konnten zudem ein oder mehrere Keime im Abstrich nachgewiesen werden. Bei 320 von 481 Kindern (67 %) konnte weder in der Blutkultur, noch im Abstrich ein Keim nachgewiesen werden. Als Verunreinigung angenommene, sowie als harmlos angenommene Erreger in der Blutkultur oder im Abstrich wurden hierbei vernachlässigt.

Abb. 10 veranschaulicht die prozentuale Verteilung.



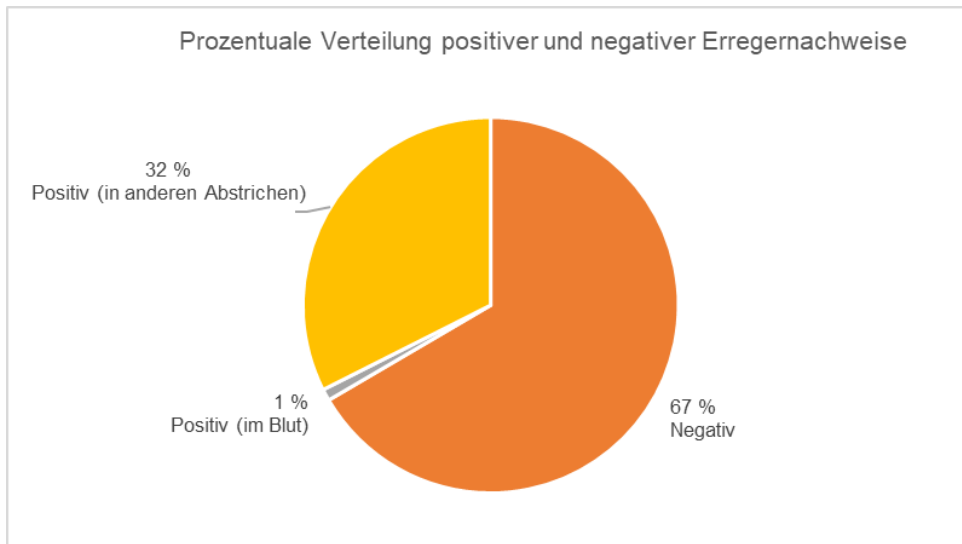


Abb. 10: Prozentuale Verteilung positiver und negativer Erregernachweise

#### 6.1.1.2 Verunreinigungen

Die Zahl der Verunreinigungen im Blut lag bei 6 von 481 (1 %).

Den größten Anteil der als Verunreinigung im Blut angenommenen Erreger macht mit einer Häufigkeit von 67 % *Staph. epidermidis* aus (s. Abb. 11).

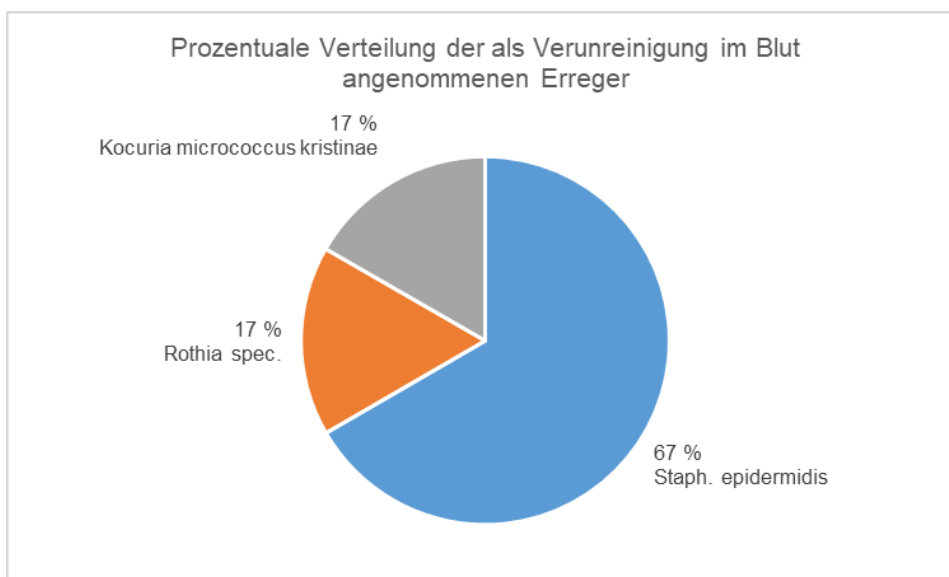


Abb. 11: Prozentuale Verteilung der als Verunreinigung im Blut angenommenen Erreger

#### 6.1.1.3 Positive Blutkultur

Wie bereits erläutert, wiesen nur 5 von 481 Kindern (1,0 %) eine positive Blutkultur auf. In der NeoPInS-Studie konnte bei 1,4 - 1,8 % ein Keim im Blut nachgewiesen werden. Eine Statistik wurde auf Grund der geringen Fallzahlen nicht errechnet.

Tab. 18 gibt einen Überblick über die Grundcharakteristika, Laborwerte und Erreger der 5 Patienten mit positiver Blutkultur. Insbesondere die Diversität der nachgewiesenen Erregerarten fällt auf.

Grundcharakteristika und Laborwerte der Patienten mit positivem Erregernachweis im Blut																		
Patient	m/w	GA [SSW]	Geburtsmodus	GG [g]	Alter Sepsisbeginn [d]	Total Score nach NeoPhnS	Kategorie nach NeoPhnS	Laborergebnisse Sepsisbeginn				Laborergebnisse Maximalwerte		Erregernachweis im Blut	Dauer Antibiotikagabe [d]	Reinfektion		
								CRP [mg/dl]	Leukozytenzahl [G/l]		IL-6 [pg/ml]		CRP [mg/dl]	IL-6 [pg/ml]				
								kritisch (CRP ≥ 1)*	kritisch (Leukozytenzahl ≤ 5 oder ≥ 30)*		kritisch (IL-6 ≥ 30)*							
1	w	39	Spontan	2995	3	2	1	3,6	ja	12	nein	11,3	nein	3,6	11,3	E. faecium/E. faecalis	8	nein
2	w	39	Spontan	3460	2	1	1	0,3	nein	34	ja	3746,0	ja	2,3	3746,0	Staph. aureus	15	nein
3	w	39	Spontan	2725	3	2	1	1,5	ja	19	nein	3**	nein	2,3	3**	Streptococcus mitis; Streptococcus oralis	4,5	nein
4	w	42	Sektio	3480	1	3	1	6,8	ja	3	ja	50415,0	ja	9,0	50415,0	Klebsiella oxytoca spec.	9,5	nein
5	w	37	Spontan	2830	1	1	1	0,1	nein	15	nein	27,2	nein	1,5	27,2	Staph. haemolyticus; grampositive Kokken	6	ja

\*Für eine detaillierte Definition von kritischen Laborwerten, vgl. Gliederungspunkt 3.2.2.

\*\*Teils nur wenige Messungen des IL-6 Wertes durchgeführt und erfasst.

**Tab. 18: Grundcharakteristika und Laborwerte der Patienten mit positivem Erregernachweis im Blut**

#### 6.1.1.4 Erregerspektrum

Im Erregerspektrum in den Abstrichen zeigt sich eine große Diversität. Am häufigsten konnten mit 65 % Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) nachgewiesen werden, gefolgt von Escherichia coli (E. coli) mit 21 % (s. Tab. 19).

Vorkommen der häufigsten Erregerarten	
Gesamtzahl der Kinder mit positivem Erregernachweis	161*
KNS	105/161 (65 %)
E. coli	34/161 (21 %)
GBS	19/161 (12 %)
Staphylokokken	19/161 (12 %)
Enterokokken	16/161 (10 %)

Die Daten sind als n/total (%) angegeben.

\*Die Gesamtzahl 161 ergibt sich aus allen Patienten mit einem positiven Erregernachweis im Blut oder anderen Abstrichen, wobei Verunreinigungen ausgeschlossen wurden, sofern nicht zusätzlich in einem anderen Abstrich ein Erreger nachgewiesen werden konnte.

**Tab. 19: Vorkommen der häufigsten Erregerarten**

Bei der Interpretation der Tab. 19 ist zu beachten, dass in einem Abstrich mehrere Keime nachgewiesen werden können. Die Aussage, dass bei 21 % der Patienten E. coli im Abstrich nachgewiesen wurde, ist folglich korrekt. Der Rückschluss, dass E. coli zu 21 % der verursachende Erreger war, wäre jedoch falsch, da bei einigen der Patienten mit E. coli beispielsweise zusätzlich KNS im Abstrich nachgewiesen worden sein könnte. Die in Tab. 19 dargestellten Häufigkeiten dürften also keinesfalls in einem Kreisdiagramm dargestellt werden, sondern können sich graphisch verdeutlichend in einem Säulendiagramm vorgestellt werden.

Eine Übersicht über alle vorgefundenen Bakterienarten und deren Beurteilung hinsichtlich eines Sepsisrisiko gibt Tab. 20.

Übersicht aller nachgewiesenen Bakterienarten		
Risikoinschätzung als Erreger für eine bakterielle EOS		
hoch		niedrig
Bacillus cereus	Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae	Finnegoldia magna
Bacteroides fragilis	Klebsiella spec.	KNS
Bacteroides ovatus	Moraxella branhamella catarrhalis	Kocuria micrococcus kristinae
Citrobacter freundii	Neisseria spec.	Lactobacillus spec.
Citrobacter koseri	Propionibacterium acnes	Micrococcus spec.
Corynebacterium spec.	Propionibacterium spec.	Peptostreptococcus anaerobius
Enterobacter cloacae	Proteus mirabilis	Rothia spec.
Enterokokken	Serratia marcescens	Staph. epidermidis
Enterococcus faecium	Staph. aureus	Staph. hominis
Enterococcus faecalis	Staph. haemolyticus	Streptococcus spec. (Lancefield-Gruppe F)
E.coli	Streptococcus pneumonia	Ureaplasma parvum
Haemophilus influenzae	Streptococcus spec. (Lancefield-Gruppe B)	
Haemophilus parainfluenzae	Streptococcus spec. (Lancefield-Gruppe D)	
Klebsiella oxytoca	Streptococcus viridans	
Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae		

**Tab. 20: Übersicht aller nachgewiesenen Erregerarten**

### 6.1.1.5 Candidasepsis

Candida albicans wurde nach genauerer Analyse in drei Fällen als ursächlicher Erreger einer Candidasepsis festgelegt. Eine Candidasepsis ist definiert durch entsprechende Klinik, eine positive Kultur, sowie typische Entzündungswerte und Laborwerte. Als typische Laborwerte sind eine Hyperglykämie, Thrombopenie und ein erhöhtes konjugiertes Bilirubin zu nennen. Klinisch ist häufig ein typischer Ausschlag vorzufinden.

In den anderen Fällen wurde Candida albicans und Candida glabrata nicht als ursächlicher Erreger angenommen.

Tab. 21 gibt einen Überblick über die Grundcharakteristika, Laborwerte und Erreger der 3 Patienten mit Candidasepsis. Insbesondere die hohen IL-6-Werte fallen auf.

Grundcharakteristika und Laborwerte der Patienten mit Candidasepsis																
Patient	m/w	GA [SSW]	Geburtsmodus	GG [g]	Alter Sepsisbeginn [d]	Total Score nach NeoPhS	Kategorie nach NeoPhS	Laborergebnisse Sepsisbeginn						Erregernachweis im Blut	Dauer Antibiotikagabe [d]	Reinfektion
								CRP [mg/dl]		Leukozytenzahl [G/l]		IL-6 [pg/ml]				
								kritisch (CRP ≥ 1)*	kritisch (Leukozytenzahl ≤ 5 oder ≥ 30)*	kritisch (IL-6 ≥ 30)*						
1	m	38	Spontan	4130	3	2	3	0,1 nein	17 nein	31,5 ja	1,4	22,5	nein	26	nein	
2	w	40	Spontan	3070	1	3	2	2,0 ja	17 nein	3376,0 ja	7,9	3376,0	Verunreinigung (Staph. epidermidis)	11	nein	
3	m	39	Spontan	3930	2	2	3	6,8 ja	15 nein	1193,0 ja	18,4	1193,0	nein	9	nein	

\*Für eine detaillierte Definition von kritischen Laborwerten, vgl. Gliederungspunkt 3.2.2.

**Tab. 21: Grundcharakteristika und Laborwerte der Patienten mit Candidasepsis**

## 6.1.2 B-Streptokokken-Prophylaxe

### 6.1.2.1 Mütterliche GBS-Besiedlung

Die 481 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten, anhand des GBS Status der Mutter in 3 Gruppen unterteilt werden (positiver Befund, negativer Befund, Befund unbekannt).

(Bemerkung: Während in Tab. 22 der Anteil der positiv getesteten bei 12 % (57/481) liegt, wird er in Tab. 3 mit 19 % (57/303) angegeben. Dies ist dadurch zu erklären, dass in Tab. 3 die Patienten mit einem unbekanntem Ergebnis von der Auswertung ausgeschlossen wurden, und die Gesamtzahl der Kinder somit 303 beträgt.)

Für jede der drei genannten Gruppen werden die Häufigkeitsverteilungen der Risikokategorien, eines Erregernachweises, sowie die Dauer der Antibiotikatherapie betrachtet (s. Tab. 22).

Einflussfaktor mütterliche GBS-Besiedlung			
GBS Befund Mutter	pos	neg	unbekannt
Anteil der Patienten	12 % (57/481)	51 % (246/481)	37 % (178/481)
Kategorie			
1 = Infektion nachgewiesen	0 % (0/57)	1 % (2/246)	2 % (3/178)
2 = Infektion wahrscheinlich	26 % (15/57)	18 % (43/246)	21 % (38/178)
3 = Infektion möglich	67 % (38/57)	55 % (134/246)	44 % (78/178)
4 = Infektion unwahrscheinlich	7 % (4/57)	27 % (67/246)	33 % (59/178)
Erregernachweis			
positiver Nachweis im Blut	0 % (0/57)	1 % (2/246)	2 % (3/178)
positiver Nachweis in anderen Abstrichen	23 % (13/57)	35 % (86/246)	32 % (57/178)
kein Nachweis	77 % (44/57)	64 % (158/246)	66 % (118/178)
Dauer der Antibiotikatherapie [d]			
Median	4,0	5,0	5,0
Mittelwert	4,5 (4,0 - 5,0)	5,4 (5,0 - 5,8)	5,9 (5,4 - 6,4)

Die Daten sind in % (n/total) bzw. als Median und Mittelwert (95 %-KI) angegeben.

**Tab. 22: Einflussfaktor mütterliche GBS-Besiedlung**

### Verteilung der Risikokategorien in Abhängigkeit des mütterlichen Screening-Befunds

Bei positivem mütterlichem Screening-Befund weisen keine Kinder eine positive Blutkultur (Kategorie 1) auf.

Der Anteil an Patienten in Kategorie 2 (Infektion wahrscheinlich) liegt mit einem Anteil von 26 % höher als in den beiden Vergleichsgruppen, der Anteil an Patienten in Kategorie 4 (Infektion unwahrscheinlich) mit 7 % deutlich niedriger als in den beiden Vergleichsgruppen.

Im Chi-square test unterscheiden sich die einzelnen Gruppen bezüglich der Verteilung der Risikokategorien in Abhängigkeit einer mütterlichen GBS-Besiedlung alle auf hoch signifikantem ( $p = 0,0087$ ) Niveau (s. Appendix 4).

#### Verteilung des Erregernachweises in Abhängigkeit des mütterlichen Screening-Befunds

In Bezug auf die Verteilung des Erregernachweises fällt auf, dass in die Gruppe mit positivem mütterlichem Screening-Befund, wie bereits erwähnt, keine Kinder mit positiver Blutkultur (Kategorie 1) fallen. Der Anteil der Patienten mit positiver Blutkultur ist in der Gruppe der Patienten mit unbekanntem mütterlichem Befund am höchsten.

#### Dauer der Antibiotikadauer in Abhängigkeit des mütterlichen Screening-Befunds

Der Median der Dauer der Antibiotikatherapie liegt in der Gruppe mit positivem mütterlichem Screening-Befund mit 4,0 d etwas niedriger als in den Vergleichsgruppen.

#### 6.1.2.2 Prophylaktische Antibiotikagabe der Mutter

Es folgt die gleiche Auswertung für die prophylaktische Antibiotikagabe der Mutter.

Einflussfaktor prophylaktische Antibiotikagabe der Mutter		
prophylaktische Antibiotikagabe	ja	nein
Anteil der Patienten	6 % (30/481)	94 % (451/481)
Kategorie		
1 = Infektion nachgewiesen	0 % (0/30)	1 % (5/451)
2 = Infektion wahrscheinlich	37 % (11/30)	19 % (85/451)
3 = Infektion möglich	53 % (16/30)	52 % (234/451)
4 = Infektion unwahrscheinlich	10 % (3/30)	28 % (127/451)
Erregernachweis		
positiver Nachweis im Blut	0 % (0/30)	1 % (5/451)
positiver Nachweis in anderen Abstrichen	43 % (13/30)	32 % (143/451)
kein Nachweis	57 % (17/30)	67 % (303/451)
Dauer der Antibiotikatherapie [d]		
Median	5,3	5,0
Mittelwert	6,2 (5,1 - 7,4)	5,4 (5,1 - 5,7)

Die Daten sind in % (n/total) bzw. als Median und Mittelwert (95 %-KI) angegeben.

**Tab. 23: Einflussfaktor prophylaktische Antibiotikagabe der Mutter**

Die Ergebnisse hinsichtlich der Risikokategorien und des Erregernachweises sind äquivalent zu den Ergebnissen der zuvor analysierten Verteilung in Abhängigkeit eines positivem mütterlichem Screening-Befund.

Im Chi-square test unterscheiden sich die beiden Gruppen in Abhängigkeit einer prophylaktischen Antibiotikagabe der Mutter bezüglich der Verteilung der Risikokategorien auf signifikantem ( $p = 0,0411$ ) Niveau (s. Appendix 5).

Dauer der Antibiotikadauer in Abhängigkeit einer prophylaktischen Antibiotikagabe (Mutter)

Der Median der Dauer der Antibiotikatherapie liegt in der Gruppe mit prophylaktischer Antibiotikagabe der Mutter mit 5,3 d etwas höher als in den Vergleichsgruppen.

## 6.2 Diskussion

### 6.2.1 Erregernachweis

Ohne Hintergrundwissen scheint im ersten Moment der Gedanke naheliegend, dass die Entscheidung, bei welchen Kindern eine Antibiotikatherapie begonnen werden sollte, von einem Erregernachweis im Blut oder in Abstrichen abhängig gemacht werden kann. Dies ist jedoch nicht möglich.

Ein positiver Keimnachweis in einer Blutkultur ist in der Hinsicht wünschenswert, dass nur dieser einen 100-prozentigen Nachweis für eine EOS darstellt, und somit die Diagnose sichert. In München weisen 1,0 % der Patienten eine positive Blutkultur auf, in der NeoPInS-Studie konnte bei 1,4 - 1,8 % ein Keim im Blut nachgewiesen werden. Da in der NeoPInS-Studie standardmäßig auch nur zu Sepsisbeginn eine Blutkultur abgenommen wurde, ist auszuschließen, dass der geringe Anteil der positiven Blutnachweise auf unterschiedlich häufigen Abnahmen zurückzuführen ist, und ist somit für die Praxis irrelevant. [8]

Es ist kritisch einzuwenden, dass der höhere Anteil an positiven Blutkulturen letztlich keinen gravierenden Vorteil bringt, da auch ohne positiver Blutkultur eine schwerwiegende Infektion vorliegen kann, und die Zeit bis zur Auswertung einer Blutkultur für den Beginn der antibiotischen Therapie nicht abgewartet werden kann [23]. Dies gilt ebenso für den Erregernachweis in Abstrichen. Bei der Entscheidung, ob eine antibiotische Therapie initiiert werden sollte, ist der Erregernachweis folglich nicht von Nutzen, er kann lediglich die Therapieentscheidungen beeinflussen, indem beispielsweise je nach Erregerart die Antibiotikagruppe angepasst werden kann.

Dies führt zu der grundlegenden Frage, ob die Abnahme einer Blutkultur einen ausschlaggebenden Nutzen bringt, oder als nicht mehr praxisnah gesehen werden sollte. Bisher wurden Blutkulturen häufig als Goldstandard deklariert. Es ist jedoch wichtig, sich klar zu machen, dass bei Neugeborenen Untersuchungen und Manipulationen, in diesem Fall Blutabnahmen, auf ein Minimum reduziert werden sollten, um unnötigen Stress und die Gefahr einer Verschlechterung des Zustandes zu vermeiden [21]. Zudem sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass die Ergebnisse einer Blutkultur aus verschiedenen Gründen falsch sein können. Mögliche Ursachen sind eine zu kleine Blutprobe oder eine prophylaktische Antibiotikagabe, durch die eine Anzüchtung der Keime erschwert sein kann. Auch die Möglichkeit einer Kontamination muss in Erwägung gezogen werden. [3, 4] Inwiefern das Argument, die Therapie besser zu kontrollieren, die genannten negativen Aspekte rechtfertigt, bleibt fraglich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch einen Erregernachweis das Ziel einer Reduzierung des Antibiotikakonsums nicht beeinflusst werden kann.

Zudem zeigt sich, wie schwierig es ist, zu beurteilen, ob ein Patient tatsächlich eine Infektion hat, und wie wichtig es folglich ist, ein Procedere zu entwickeln, bei dem kein erkranktes Kind übersehen wird.

Dies erfordert nicht nur die Erfahrung der behandelnden Ärzte, und ausführliche Schulung und Training junger Ärzte, sondern auch adäquate und zeitgemäße Hilfsmittel zur Diagnose, wie beispielsweise verlässliche Infektionsparameter.

### 6.2.2 B-Streptokokken-Prophylaxe

Das Thema der B-Streptokokken-Prophylaxe ist von weltweitem Interesse und gleichzeitig ein äußerst strittiges Thema. Es existieren zahlreiche nationale Leitlinien zur GBS-Prophylaxe, so in Kanada, in den USA, sowie in den europäischen Ländern (u. a. Belgien, England, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Schweiz, etc.) [39]. Eine einheitliche Meinung wird sich noch länger nicht finden lassen. Mit Ausnahme von England und den Niederlanden, wird in den anderen aufgeführten Leitlinien jedoch mittlerweile ein generelles GBS-Screening empfohlen [39].

Nach den neuesten Empfehlungen des UK National Screening Committee (UK NSC) hingegen wird auch weiterhin ein Risiko-basiertes Vorgehen favorisiert, und ein universelles GBS-Screening für alle Schwangeren abgelehnt. Angeführte Gründe sind eine unnötige Antibiotikatherapie vieler Mütter, teils ohne Vorteile für Mutter und Kind, eine ungünstige Kosten-Nutzen-Relation, sowie das Problem, dass der derzeit verfügbare Test keine Aussage darüber gibt, ob das Neugeborene gefährdet für eine Übertragung ist, oder nicht [40, 41].

Bei dieser Argumentation ergeben sich jedoch folgende Widersprüche: Es konnte nachgewiesen werden, dass ein generelles GBS-Screening im Vergleich zum risikobezogenen Vorgehen zu einer signifikanten Verringerung der Fälle von Neugeborenen-Sepsis führt, ohne dass sich die Zahl der Frauen wesentlich erhöhte, die eine prophylaktische Antibiotikagabe erhielten [39]. Erstgenanntes Argument wäre somit entkräftet. Zudem vernachlässigt die obige Argumentation den Aspekt, dass ein nicht durchgeführtes GBS-Screening zwangsläufig zu einer höheren Zahl an antibiotisch behandelten Neugeborenen führt, deren Immunsystem noch weniger ausgereift, und folglich das Risiko für mögliche Komplikationen höher ist. Ein Beispiel hierfür wären Ekzeme oder Allergien, verursacht durch eine Störung der mikrobiellen Flora. Ferner geht eine antibiotische Behandlung bei Neugeborenen unvermeidlich mit zahlreichen Unannehmlichkeiten einher, wie beispielsweise mehrfachen Punktionen oder der Trennung von Mutter und Kind in den ersten LT [8, 9].



Es scheint daher naheliegend, dass eher der Kostenaspekt die wesentliche Rolle spielt. Berechnungen, die sowohl die Inzidenz, als auch die Effektivität einer antibiotischen Prophylaxe berücksichtigen, geben an, dass etwa 625 Frauen eine prophylaktische Antibiotikagabe erhalten müssten, um einen Fall einer Sepsis zu vermeiden, bzw. 5882 Frauen, um einen tödlich verlaufenden Fall einer EOS zu verhindern [41]. Aus rein finanzieller Sicht scheint es eine vergleichsweise kostengünstige und sinnvolle Variante, die Ausgaben für ein B-Streptokokken-Screening bzw. eine prophylaktische Antibiotikagabe einzusparen, und nur die Neugeborenen mit Verdacht auf EOS antibiotisch zu behandeln.

Es gilt jedoch, die Kostenersparnis mit dem klinischen Nutzen einer B-Streptokokken-Prophylaxe abzuwägen. Um auf den einleitenden Gedanken zurückzukommen, stellt die B-Streptokokken-Prophylaxe möglicherweise eine Möglichkeit dar, den Antibiotikabedarf bei Neugeborenen zu reduzieren. In einer Studie der LMU München aus dem Jahr 2011 konnte bestätigt werden, dass durch eine möglichst vollständige Screening-Untersuchung und eine subpartale i. v. Antibiotikaprophylaxe der GBS-positiven Schwangeren die Übertragung der GBS auf das Neugeborene verhindert, und so die Häufigkeit der frühen Form der GBS-Neugeborenenensepsis reduziert werden kann [10]. In Bezug auf Infektionen durch GBS kann bei bis zu 90 Prozent der betroffenen Neugeborenen eine GBS-Infektion verhindert werden [10, 39, 42]. Die klinische Relevanz eines bekannten GBS-Status wird in zahlreichen weiteren aktuellen Studien belegt [43-45]. So wird auch in der AWMF Leitlinie von 2016 ein Zusammenhang der Einführung von prophylaktischen Maßnahmen und einem deutlichen Rückgang der Fälle mit früher GBS-Sepsis beschrieben. Eine wesentliche Änderung der Virulenz und Inzidenz von GBS allein durch einen Zeitverlauf konnte dabei ausgeschlossen werden, da die Zahl der spät auftretenden GBS-Infektionen und der Anteil von GBS-Trägerinnen in der SS nahezu unverändert blieb [39].

Demnach stellen wir auf Basis der angeführten wissenschaftlichen Arbeiten die Hypothese auf, dass Kinder von Müttern, die eine B-Streptokokken-Prophylaxe erhielten, ein deutlich niedrigeres Risiko haben, an einer Neugeborenenensepsis zu erkranken. Ein B-Streptokokken-Screening ist somit von äußerst großer Bedeutung für eine Prophylaxe der Neugeborenenensepsis. Es ist nicht nur im Einzelfall sinnvoll, sondern sollte bei allen Schwangeren in der 35. - 37. SSW durchgeführt werden, da dann auch Schwangere detektiert werden könnten, die keine Risikofaktoren, aber einen positiven Abstrich aufweisen [14].

Die Kosten für ein B-Streptokokken-Screening werden in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen nicht getragen. Es handelt sich um eine sogenannte individuelle Gesundheitsleistung (IGeL), die von den meisten Gynäkologen als Zusatzleistung angeboten wird. In selten Fällen wird das Screening auf Klinikkosten, bzw. bei Gynäkologen kostenlos

angeboten, im Normalfall jedoch müssen die Kosten vom Patienten privat bezahlt werden. Dies hat zur Folge, dass eine große Zahl der Schwangeren zu Geburt einen unbekanntem GBS-Status vorweist. So beträgt auch in vorliegender Studie der Anteil der Mütter mit unbekanntem Befund 37 %.

Ein wesentlicher Punkt für die Umsetzung eines universellen Screenings stellt die Aufnahme des B-Streptokokken-Screenings in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland dar. Bis es so weit ist, kommt den betreuenden Gynäkologen die wichtige Aufgabe zu, die Schwangeren über die Vorteile eines B-Streptokokken-Screenings zu informieren, da die Einschätzung und Empfehlung des behandelnden Gynäkologen wohl in vielen Fällen ausschlaggebend für die Entscheidung der Mutter ist.

Unsere Studie kann nur einen groben Überblick über den Nutzen einer B-Streptokokken-Prophylaxe geben, da nur Kinder in die Studie eingeschlossen wurden, die wegen Verdacht auf eine EOS antibiotisch behandelt wurden. Zudem problematisch war, dass in manchen Fällen in den Arztbriefen bezüglich des GBS-Screenings keine Angaben gemacht wurden. Es wurde angenommen, dass in diesen Fällen kein GBS-Screening durchgeführt wurde (vgl. Gliederungspunkt 3.2.2), es könnte aber auch bedeuten, dass es negativ ausfiel, und nur von den Ärzten nicht explizit in der Akte vermerkt wurde. Um eine eindeutigere Aussage über diese Thematik treffen zu können, wäre ein anderes Studiendesign nötig. Dennoch lassen unsere Ergebnisse schlussfolgern, dass dem GBS-Screening eine bedeutende Rolle für den Therapieverlauf spielen kann. Dies soll im Folgenden erläutert werden:

Der Anteil der Schwangeren mit positivem Screening-Befund liegt mit 12 % im Vergleich zu dem in Deutschland durchschnittlich angegebenen Wert von 16% recht niedrig [39]. Da der Anteil der Gruppe mit unbekanntem Befund bei 37 % liegt, ist davon auszugehen, dass der Anteil der positiv getesteten eigentlich höher liegen würde.

Unsere Aufmerksamkeit gilt des Weiteren der Verteilung der Risikokategorien in Abhängigkeit des GBS-Screenings (bzw. einer prophylaktischen Antibiotikagabe der Mutter). In der Gruppe mit positivem mütterlichen Screening-Befund (bzw. mit prophylaktischer Antibiotikagabe der Mutter) ist der Anteil der Patienten mit einem hohen Sepsisrisiko (Kategorie 2) deutlich höher, sowie der Anteil der Patienten mit einem sehr niedrigen Sepsisrisiko (Kategorie 4) deutlich niedriger als in den Vergleichsgruppen (s. Tab. 22; 23). Einfacher formuliert bedeutet dies, dass die Kinder von Müttern mit positivem Screening-Befund (bzw. mit prophylaktischer Antibiotikatherapie der Mutter) „kränker“ wirkten, und einen höheren Risikoscore erreichten. Dies ist insofern von klinischer Relevanz, weil bei diesen Kindern bereits bekannt war, dass die Mutter positiv auf GBS getestet wurde, und davon auszugehen ist, dass die Kinder von Anfang an sehr genau unter Beobachtung standen, und erste Hinweise auf eine mögliche EOS somit sehr früh erkannt und behandelt werden konnten. Dass der Anteil der schwer erkrankten Kinder trotzdem höher liegt, zeigt,

wie sehr diese Kinder gefährdet sind. Es wirkt intuitiv einleuchtend, dass ein GBS-Screening und eine gegebenenfalls darauffolgende prophylaktische Antibiotikatherapie der Mutter in diesen Fällen den Therapieverlauf und somit die Prognose maßgeblich positiv beeinflussen kann. Wäre schließlich bei einem dieser Kinder der GBS-Status unbekannt gewesen, liegt es im Bereich des Möglichen, dass erste Anzeichen auf eine EOS etwas später entdeckt worden wären.

Hier ist jedoch kritisch anzumerken, dass ein positiver GBS-Status als ein Risikopunkt den Total Score beeinflusst.

Ein GBS-Screening ermöglicht folglich nicht nur eine gezielte prophylaktische Antibiotikagabe, und somit eine Reduzierung der Zahl der antibiotisch behandelten Neugeborenen, sondern liefert auch einen ersten Hinweis auf ein mögliches Vorliegen einer EOS.

Der hohe Anteil an Patienten mit niedrigem Sepsisrisiko (Kategorie 4) in der Gruppe der Mütter mit unbekanntem GBS-Status könnte im Umkehrschluss so interpretiert werden, dass bei unbekanntem GBS-Status aus einer gewissen Unsicherheit heraus tendenziell häufiger eine Antibiotikatherapie bei weniger gefährdeten Kindern initiiert werden würde. Wäre dies der Fall, wäre es ein weiterer unerwünschter Nebeneffekt des fehlenden Screenings.

Der Median und Mittelwert der Dauer der Antibiotikatherapie lagen in der Gruppe mit unbekanntem Screening-Befund ebenfalls etwas höher als in den Vergleichsgruppen (s. Tab. 22). Ob dies die These zudem bestärkt, dass Unklarheit über den Screening-Befund zu einer Tendenz der Überbehandlung führen könnte, ist jedoch zu bezweifeln. Wahrscheinlicher ist, dass die ungenauen Zeitangaben (in d) und der geringe Stichprobenumfang in den Untergruppen ursächlich für die Ergebnisse sind. Dies wird zudem bekräftigt dadurch, dass in der Gruppe mit prophylaktischer Antibiotikagabe der Mutter die Dauer der Antibiotikatherapie des Kindes etwas höher liegt als in den Vergleichsgruppen.

Ein weiteres wesentliches Argument gegen eine B-Streptokokken-Prophylaxe, das es zu entkräften gilt, ist die These, dass eine prophylaktische Antibiotikatherapie der Mutter zu einer Zunahme von E. coli-Infektionen, anderer (möglicherweise resistenter) Mikroorganismen, oder einer vermehrten Ampicillin-Resistenz führt. Diese Befürchtung hat sich jedoch, wie in der AWMF Leitlinie beschrieben, laut mehreren Studien bisher nicht bestätigt. [39, 46-48]

In unseren Ergebnissen fällt in Hinsicht auf die Erregernachweise auf, dass sowohl in der Gruppe der Mütter mit positivem Screening-Befund, als auch in der darauffolgenden Analyse, in der Gruppe der Mütter mit prophylaktischer Antibiotikagabe, bei keinem Kind ein Erregernachweis im Blut gelang (s. Tab. 22; 23). Daraus ergibt sich die Frage, ob durch eine prophylaktische Antibiotikagabe der Mutter der Nachweis von Erregern im Blut und anderen

Abstrichen erschwert wird, und folglich eine Einschränkung für die Therapie darstellt. Auch Cohen-Wolkowicz et al. stellten die These auf, dass eine B-Streptokokken-Prophylaxe den Keimnachweis kaschieren könne und ursächlich für eine geringere Rate positiver Blutkulturen sei [21].

Zwar bekräftigen unsere Ergebnisse dies in Hinsicht auch den Blutnachweis. In Bezug auf die Erregernachweise in Abstrichen lässt sich jedoch feststellen, dass in der Gruppe der Mütter mit prophylaktischer Antibiotikagabe sogar häufiger ein Erregernachweis in den Abstrichen gelang, als in der Gruppe ohne prophylaktischer Antibiotikagabe. Ob die geringe Rate an positiven Blutkulturen auf die prophylaktische Antibiotikatherapie der Mutter zurück zu führen ist, oder sich die Ergebnisse nur auf Grund der kleinen Fallzahlen ergeben, bleibt ungeklärt. Von weit bedeutender klinischer Relevanz ist, dass kein Hinweis auf einen Einfluss der prophylaktischen Antibiotikatherapie der Mutter auf die Erregernachweise in den Abstrichen besteht. Dies würde eine erhebliche Einschränkung für die Therapie- und Diagnosemöglichkeiten darstellen, und wäre als deutlicher Nachteil einer prophylaktischen Antibiotikatherapie der Mutter anzusehen. Aufgrund der niedrigen Zahl an positiven Blutnachweisen und einigen weiteren Aspekten ist jedoch zu bezweifeln, ob ein Blutnachweis von ausschlaggebendem Nutzen in der Sepsistherapie ist (vgl. Gliederungspunkt 6.2.1). Somit stellt obige These aus meiner Sicht kein ausschlaggebendes Argument gegen die erläuterten Vorteile einer B-Streptokokken-Prophylaxe dar. Weitere strenge Untersuchungen der Entwicklungen des Erregerspektrums und der Erregernachweise in der Neonatologie scheinen aber dringend erforderlich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Ergebnisse die These bekräftigen, dass der B-Streptokokken-Prophylaxe in der Prävention der Neugeborenenensepsis eine große Bedeutung zukommt, und eine prophylaktische Antibiotikagabe der Mutter einen Ansatzpunkt für eine Reduzierung der nötigen Antibiotikatherapien bei Neugeborenen darstellt. Auch unter Berücksichtigung der Kosten-Nutzen-Analyse wäre ein universelles Screening bei allen Schwangeren in der 35. - 37. SSW wünschenswert, insbesondere in ausgewählten Fällen mit erhöhtem Risiko sollte auf keinen Fall auf eine prophylaktische Antibiotikagabe der Mutter verzichtet werden. Dazu zählen beispielsweise eine Frühgeburt < 37 + 0 SSW, ein Blasensprung  $\geq 18$  h, Fieber der Mutter  $\geq 38,0^\circ$  C, eine vorausgegangene Geburt eines an GBS erkrankten Kindes, sowie eine GBS-Bakteriurie während der SS (als Zeichen einer hohen Keimdichte im Ano-Genitalbereich). [39]

### 6.2.3 Frühzeitige Beendigung der Antibiotikatherapie

Als weiteren Ansatzpunkt, um zukünftig eine kürzere Antibiotikatherapie bei Neugeborenen in München zu ermöglichen, soll die festgelegte Mindestbehandlungsdauer vor dem Absetzen einer antibiotischen Therapie analysiert werden.

Wie bereits in 4.2.3 angeführt, wird in München nach Therapiestandard, auch bei unauffälligen Patienten, die Antibiotikatherapie in den meisten Fällen frühestens nach 48 h beendet. Dies spiegelt sich in den Ergebnissen: In München wurde bei nur 10 % der Patienten die Antibiotikatherapie innerhalb der ersten 48 h, wieder abgesetzt, in der NeoPInS-Studie liegt der vergleichbare Wert (für beide Gruppen zusammengefasst) bei 32 % (s. Tab 8).

Eine Schlussfolgerung, dass die behandelten Kinder in München „kränker“ waren, wäre nicht korrekt, ebenso wie eine Annahme im Umkehrschluss, dass in München 90 % auf Grund einer Infektion „zu Recht“ behandelt wurden. Die korrekte Schlussfolgerung lautet, in Übereinstimmung mit den bereits diskutierten Ergebnissen bezüglich der Dauer der Antibiotikatherapie, wie folgt: In München wird nicht nur allgemein länger antibiotisch therapiert, sondern auch der Anteil der besonders kurz behandelten Kinder ist in München deutlich kleiner als in der NeoPInS-Studie.

Daraus ergibt sich die entscheidende Frage, wieso die Mindestbehandlungszeit vor dem Absetzen einer antibiotischen Therapie für München so hoch angelegt wurde. In der PCT-Gruppe der NeoPInS-Studie wurde die Mindestbehandlungsdauer mit 24 h (und zwei PCT Messungen im Normbereich) deutlich niedriger festgelegt.

Jahrzehntelang war die Annahme sehr verbreitet, Antibiotika müssten über eine lange Dauer eingenommen werden, um zu verhindern, dass verbleibende Keime resistent werden. Eine Begünstigung zur Bildung einer Antibiotikaresistenz, verursacht durch ein frühzeitiges Absetzen, wird jedoch zunehmend in Frage gestellt und gilt als veraltet und wissenschaftlich nicht mehr haltbar. Schon seit längerer Zeit häufen sich, ganz im Gegenteil, Hinweise darauf, dass es umso wahrscheinlicher ist, dass überwiegend resistente Stämme überleben, je länger die Keime dem Selektionsdruck eines antimikrobiellen Wirkstoffs ausgesetzt sind. [49] Einige Studien der letzten Jahre konnten zudem zeigen, dass eine Reduktion des Antibiotikaeinsatzes zu einem Rückgang der Rate von resistenten Bakterien führt. (Bestimmte Bakterienstämme und Medikamente können Ausnahmen bilden.) [49, 50]

Diese Erkenntnisse zwingen zu einem Umdenken. Am Beispiel Münchens wird ersichtlich, wie schwierig dieses Wissen in der Praxis umzusetzen ist, da es von ärztlicher Seite eine individuelle, zeitaufwendige Betrachtung des jeweiligen Krankheitsverlaufes, gute Kenntnisse, und eine patientenbezogene Entscheidung fordert. Ferner haben

vorangegangene Ärztegenerationen, über Jahrzehnte gute Erfahrungen mit Antibiotika gesammelt, und das Prinzip verinnerlicht, eine lange Antibiotikagabe sei eine gute und sichere Behandlung. [50]

Praktische Überlegungen liefern zwei weitere plausible Erklärungen für die hoch angelegte Mindestbehandlungsdauer in München. Erstens, gilt es, Blutabnahmen, soweit möglich, zu reduzieren, um unnötigen Stress und die Gefahr einer Verschlechterung des Zustandes des Neugeborenen zu vermeiden. Eine gute Möglichkeit stellt hierfür dar, das Neugeborenencreening, das in München 36 h nach der Geburt stattfindet, mit einer Blutabnahme zu verknüpfen. Durch dieses Vorgehen kann eine Blutabnahme vermieden werden, jedoch auf Kosten einer längeren Fortführung der antibiotischen Behandlung. Zweitens, spielt im Klinikalltag auch die Uhrzeit eine Rolle. Wird die Antibiotikatherapie spät abends initiiert, würde die von NeoPlnS vorgeschlagene Mindestbehandlungsdauer von 24 h ebenfalls erst spät abends enden. Diese Kinder würden in München in der Praxis erst am nächsten Morgen erneut kontrolliert, und eventuell entlassen werden.

Die Frage, wieso die Mindestbehandlungszeit in München vergleichsweise hoch liegt, lässt sich durch diese Überlegungen erklären und nachvollziehen, es ist jedoch kritisch zu hinterfragen, ob dies dem heutigen Erkenntnisstand angemessen ist. Die Ergebnisse der NeoPlnS-Studie lassen vermuten, dass auch bei deutlich kürzeren Behandlungsdauern nicht vermehrt gefürchtete Komplikationen, wie Reinfektionen und Todesfälle, auftreten würden [8]. Wäre dies der Fall, wäre es von großer Bedeutung für ein Umdenken im Umgang mit Antibiotika, und hätte großes Potential, der globalen Tendenz der Antibiotika-Resistenzbildung entgegen zu wirken. Eine genaue Aufklärung und Schulung des Personals, inwiefern die Dauer einer Antibiotikatherapie das Risiko einer Resistenzentwicklung positiv sowie negativ beeinflusst, wäre Teil dieses Umbruchs, genau wie beispielweise eine Anpassung der Uhrzeiten für Blutabnahmen.

An dieser Stelle sollte hinzugefügt werden, dass, auf Grund zu weniger Fälle von Reinfektionen und Tod, eine Nicht-Unterlegenheit einer kürzeren Therapie (NeoPlnS) gegenüber der Therapie in München nicht statistisch nachgewiesen werden konnte (vgl. Gliederungspunkt 4.2.5), und es für einen eindeutigen Nachweis weiterer Studien bedarf. Ferner muss der höhere Personal- und Kostenaufwand durch mögliche zusätzliche Blutabnahmen als negativer Punkt angeführt werden, den es abzuwägen gilt.

## 7 Limitationen der Studie

Eine Reihe von Limitationen unserer Studie, sowie sich daraus ergebende zukünftige Forschungsfelder sollen an dieser Stelle erwähnt werden.

An erster Stelle ist zu nennen, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt, und sich daraus allgemein bekannte Restriktionen ergeben. Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden mit größter Sorgfalt gesammelt, und, soweit möglich, auf Richtigkeit überprüft, indem sie mit allen zur Verfügung stehenden dokumentierten Daten abgeglichen und ergänzt wurden. Die Datenqualität einer retrospektiven Studie ist dadurch limitiert, dass im Nachhinein kein Einfluss auf die Mess- und Dokumentationstechniken genommen werden kann. Unvollständige Angaben in den Akten konnten teils nicht mehr überprüft, ergänzt oder korrigiert werden. Die Datenqualität hängt folglich maßgeblich von einer detaillierten Dokumentation der behandelnden Ärzte ab. Auch Fehler in der Dokumentation können nicht ausgeschlossen werden. Dadurch können die Ergebnisse der Studie verzerrt werden. [15] Auf Grund mangelnder Datenlage mussten bereits während der Datenerfassung vereinzelt Kinder von der Studie ausgeschlossen werden (vgl. Gliederungspunkt 3.1.2). Da es sich um eine Studie mit vergleichsweise hoher Fallzahl handelt, ist davon auszugehen, dass die vorliegenden Ergebnisse trotzdem aussagekräftig sind.

Ein weiterer limitierender Faktor liegt darin, dass in nahezu allen Fällen kein sicherer Nachweis einer Infektion im Sinne einer positiven Blutkultur vorlag, und somit das Einschlusskriterium „Verdacht auf Sepsis“ vergleichsweise subjektiv von den behandelnden Ärzten gestellt wurde. Dass bei der Diagnose einer Sepsis häufig unterschiedliche Kriterien herangezogen werden, erschwert eine Vergleichbarkeit mit der NeoPInS-Studie. Unterschiedliche Untersucher beurteilen den klinischen Zustand eines Patienten möglicherweise unterschiedlich. Inwiefern behandelnde Ärzte der NeoPInS-Studie und behandelnde Ärzte in München die Diagnose ähnlich stellten, bleibt unklar.

Es ist wichtig, sich an dieser Stelle klar zu machen, dass die Einschlusskriterien und Definitionen der beiden Studien in einzelnen Aspekten (z. B. GA, Codierung der Dauer von Antibiotikatherapie und Klinikaufenthalt, Erfassungszeitraum von Reinfektion und CRP-Messungen, ...) unterschiedlich festgelegt waren. Trotz der einzelnen Abweichungen wurden die Definitionen und Bewertungskriterien vorliegender Arbeit bestmöglich an die der NeoPInS-Studie angepasst, um einen möglichst aussagekräftigen Vergleich zu erzielen. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist jedoch nicht gänzlich auszuschließen.

Während in der NeoPInS-Studie die Datenerfassung nach einer einheitlichen Struktur (z. B. Blutabnahmen in der PCT-Gruppe nach jeweils 0 h, 12 h, 24 h, 36 -72 h, ...) erfolgte, wurden die für München vorliegenden Daten nicht nach einem einheitlichen System erhoben. Dies

stellt eine deutliche Schwäche der Studie dar, da verglichene Laborparameter nicht exakt zum gleichen Zeitpunkt erhoben wurden.

Die ungenaue Codierung in Hinsicht auf die Dauer der Antibiotikatherapie stellt zudem eine Problematik dar. Durch die unterschiedlichen Einheiten (NeoPInS: h; München: d) erreichen die Ergebnisse in München automatisch einen höheren Wert. So würde ein Kind, das 26 h antibiotisch behandelt wurde, in der NeoPInS-Studie als 26 h (1,1 d), in München als 2 d angegeben werden.

Weiterhin werden die Ergebnisse möglicherweise durch die Zielsetzung der NeoPInS-Studie beeinflusst, eine möglichst kurze antibiotische Behandlungsdauer unter PCT-abhängiger Antibiotikatherapie erreichen zu wollen. Ein Vergleich der Dauer der Antibiotikatherapien der NeoPInS-Studie (häufige Blutabnahmen/Laborparametermessungen; Ziel einer kurzen Antibiotikatherapie) mit den retrospektiv erhobenen Daten in München scheint daher etwas problematisch, da das Ergebnis in eine Richtung beeinflusst wirkt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss zudem berücksichtigt werden, dass die statistische Auswertung dadurch limitiert war, dass von der Vergleichsstudie nur Median, Mittelwerte und IQR bekannt waren. Die Patientendaten der NeoPInS-Studie lagen nicht vor. Für den Vergleich der Daten einer Stichprobe (München) mit einem Median (NeoPInS-Studie), steht der Wilcoxon signed rank test zur Verfügung, der im Vergleich zu einem klassischen T-Test oder U-Test (Daten zweier Stichproben vorhanden) weniger aussagekräftig ist. Mit Hilfe dieses Tests erfolgten die Untersuchungen zur Dauer der Antibiotikatherapie und des Klinikaufenthalts (vgl. Gliederungspunkt 4.1.3; 4.1.5).

Ein signifikantes Ergebnis im Wilcoxon signed rank test setzt eine symmetrische Verteilung der Patientendaten voraus [15]. Die Daten der LMU München lagen nicht in dem von GraphPad Prism empfohlenem Bereich, durch den eine symmetrische Verteilung angenommen werden kann. Wir sind uns der Schiefe der Daten bewusst. Da die Durchführung des Tests jedoch sowohl bei der Analyse der Dauer der Antibiotikatherapie, als auch bei der Analyse der Dauer des Klinikaufenthaltes als Ergebnisse außerordentlich große Unterschiede zur NeoPInS-Studie lieferte, ist davon auszugehen, dass diese eindeutigen Ergebnisse nicht von den Ausreißern (vereinzelte lange Antibiotikadauern) abhängen. Um dies zu verifizieren, wurde jeweils eine zusätzliche Auswertung ohne die Ausreißer durchgeführt (s. Appendix 10). Median und p-Wert änderten sich unter Ausschluss der Ausreißer nicht. Das Ergebnis blieb signifikant. Dies stützt die Annahme, dass die deutlich höheren Dauern der Antibiotikatherapie in München (bzw. des Klinikaufenthalts) sich nicht auf Grund vereinzelter Ausreißer ergeben, und der signifikante Unterschied nicht durch die Schiefe der Daten entstand. Die Ergebnisse der durchgeführten Wilcoxon signed rank



tests (vgl. Gliederungspunkt 4.1.3; 4.1.5) sind dennoch unter Vorsicht zu interpretieren. In allen weiteren genutzten statistischen Tests ergaben sich keine derartigen Problematiken.

## 8 Ausblick

Auf Basis der Daten ist zusammenfassend zu sagen, dass unsere Ergebnisse die These bekräftigen, dass eine PCT-abhängige Antibiotikatherapie eine kürzere Behandlungsdauer ermöglichen könnte. Wie bereits erwähnt, unterliegt die Aussagekraft der vorliegenden retrospektiven Arbeit der einer prospektiv aufgebauten Studie, die an vielen Orten, sowie randomisiert, durchgeführt wird. Ein prospektiver Aufbau ermöglicht die Kontrolle über die Auswahl der Stichprobe, die zu erfassenden Merkmale, sowie Mess- und Dokumentationsmethoden, und kann somit eine höhere Qualität der Daten erzielen [15]. Vorliegende Arbeit kann als retrospektive Studie lediglich einen Hinweis auf ein mögliches Potential zur Reduzierung der Dauer der Antibiotikatherapien durch eine PCT-abhängige Antibiotikatherapie geben, und sollte als Anlass für weitere nachfolgende prospektive Studien aufgefasst werden.

Eine relevante offene Frage, die dabei untersucht werden könnte, stellt die Kosteneffektivität einer PCT-abhängigen Antibiotikatherapie dar. Dabei sollten nicht nur die Einsparungen durch Antibiotika, sondern auch indirekte Vorteile durch verkürzte Klinikaufenthalte und daraus resultierende Kosteneinsparungen untersucht werden, sowie positive langfristige Entwicklungen im Sinne einer Meidung von Antibiotikaresistenzbildung berücksichtigt werden. Falls zukünftige Forschungen routinemäßig durchgeführte PCT-Messungen als kosteneffektiv bestätigen, sollten vor der Einführung einer standardmäßigen PCT-Bestimmung noch weitere Untersuchungen für einen eindeutigen Nachweis der Nicht-Unterlegenheit durchgeführt werden [4]. So lassen die Ergebnisse der NeoPInS-Studie vermuten, dass auch bei deutlich kürzeren Behandlungsdauern nicht vermehrt gefürchtete Komplikationen, wie Reinfektionen und Todesfälle, auftreten würden [8]. Auf Grund der niedrigen Fallzahlen an Reinfektionen und Todesfällen konnte jedoch weder in vorliegender Arbeit, noch in der NeoPInS-Studie, eine Nicht-Unterlegenheit der PCT-gesteuerten Antibiotikatherapie statistisch nachgewiesen werden. Diesbezüglich bedarf es weiterer Untersuchungen.

Ein Goldstandard in der Diagnose der Neugeborenenensepsis scheint noch immer in weiterer Ferne, so wird die Suche nach einem geeigneten Biomarker auch weiterhin ein wichtiges Forschungsthema im Bereich der Neonatologie bleiben. Zukünftige Herausforderungen liegen nicht nur in neuen Forschungen in Bezug auf Diagnosemöglichkeiten (z. B. Serumamyloid A, sICAM-1, sE-Selectin, Humane-Leukozyten-Antigene CD11b und CD64), sondern auch auf Therapiemöglichkeiten (z. B. Immunoneutralisation mit spezifischen PCT-Antikörpern), sowie Präventionsmöglichkeiten (z. B. Impfstoffe zur Prävention der GBS-Infektion). [14, 24, 29, 51]

Da eine prophylaktische Antibiotikagabe der Mutter einen Ansatzpunkt für eine Reduzierung der nötigen Antibiotikatherapien bei Neugeborenen darstellt, wäre eine Erfassung dieses Einflusses in Bezug auf die Prävention sinnvoll. Einen wesentlichen Punkt für die Umsetzung eines universellen Screenings stellt die Aufnahme des B-Streptokokken-Screenings in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland dar. Für die Zukunft ist zu hoffen, dass weitere Studien einen Zusammenhang nachweisen, und die hohe klinische Bedeutung anerkannt, und umgesetzt wird.

Bis dahin steht im klinischen Alltag im Vordergrund, sofern möglich, Unannehmlichkeiten für Mutter und Kind zu minimieren. Eine i. v. Antibiotikatherapie muss beispielsweise nicht zwangsläufig mit einer Trennung von Mutter und Kind einhergehen, und kann gemieden werden, indem geschultes Personal die Behandlung vor Ort vornimmt, anstatt das Neugeborene in eine andere Station zu verlegen. Ebenso ist der umstrittene Nutzen eines Erregernachweises im Blut zu nennen. Weitere Studien diesbezüglich würden sich anbieten.

Der Fokus sollte darauf liegen, Verbesserungen zu schaffen, die mit nicht allzu hohen Personal- und Kostenaufwand verbunden sind, und folglich schnell und einfach umgesetzt werden können.

Dazu zählt einerseits die ausführliche Schulung des Personals, sowie eine zeitgemäße Aufklärung über Antibiotikaresistenzbildung, um ein Umdenken in Therapieentscheidungen des klinischen Alltags zu ermöglichen. Auch die Einführung eines Sepsisscores, der die ärztliche Untersuchung und individuelle Einschätzung als Leitfaden ergänzt, wäre denkbar. Andererseits sollte der Umgang mit den bereits etablierten Infektionsmarkern überdacht werden.

Eine Fragestellung, die noch weiterer Untersuchungen bedarf, ist demnach, inwieweit die Einführung einer einheitlichen Struktur zur Erfassung von Laborparametern (Zeitpunkt und Häufigkeit der Blutproben) die Therapie verbessern könnte. D. h. inwiefern auf diese Weise eine Reduzierung der Antibiotikatherapie ermöglicht werden könnte, ohne dass die Einführung eines neuen Infektionsparameters, verbunden mit den damit einhergehenden Investitionen, nötig ist. Dies konnte im Rahmen dieser Arbeit nur in begrenztem Umfang beurteilt und nachgewiesen werden. Eine detaillierte Analyse im Sinne einer zukünftigen prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie in Bezug auf eine Reduzierung der Antibiotikatherapie durch ein einheitlicheres Vorgehen (Blutabnahmen, Scoring-System) könnte vergleichsweise kostengünstig durchgeführt werden, und Ergebnisse von hoher Relevanz für den klinischen Alltag in München bringen.

## 9 Zusammenfassung

### Hintergrund:

Eine frühe Diagnose einer Neugeborenenensepsis ist entscheidend für eine erfolgreiche Therapie, und stellt auf Grund eines fehlenden Goldstandards bis heute eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar [3, 4].

Die Messung einiger etablierten laborchemischen Entzündungsmarker kann Aufschluss über die Infektion geben, und bei der Beendigung der Antibiotikatherapie hilfreich sein [10]. In München orientieren sich die Therapieentscheidungen in erster Linie an den Werten des CRP und IL-6. In der Publikation der NeoPInS-Studie wurde die These aufgestellt, dass die PCT-abhängige Antibiotikatherapie in einigen Aspekten überlegen ist, und u. a. eine deutliche Verkürzung der Dauer der Antibiotikatherapie ermöglichen kann [8].

Im Hinblick auf die steigende globale Prävalenz für Antibiotikaresistenzen, sowie in Hinblick auf die für die antibiotische Behandlung aufkommenden Kosten (für Medikamente und Klinikaufenthalt), und die damit verbundenen Unannehmlichkeiten für Kind und Eltern (Trennung von Mutter und Kind in den ersten LT, mehrfache Punktionen, Gefahr möglicher Komplikationen), ist eine möglichst kurze Dauer der Antibiotikatherapie anzustreben [6, 8, 9].

### Ziel:

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht die Frage, ob die PCT-abhängige Antibiotikatherapie (NeoPInS-Studie) in Bezug auf Reifgeborene mit Verdacht auf eine EOS eine kürzere antibiotische Behandlungsdauer ermöglicht als die Standardtherapie in München. Außerdem wird diskutiert, ob in München Kinder antibiotisch behandelt wurden, die in der NeoPInS-Studie möglicherweise nicht behandelt worden wären.

### Methoden:

Es erfolgte eine Datenauswertung von insgesamt 481 Neugeborenen mit einem Reifealter von 37 - 42 Wochen, die im Zeitraum vom 01.01.2014 - 31.12.2016 an einem der Standorte der neonatologischen Abteilungen der LMU München wegen Verdacht auf EOS behandelt wurden.

Die klinischen Daten wurden mit NIQ erhoben, mithilfe der digitalen Patientenakten ergänzt, und mit Microsoft Excel 2016 gesammelt. Die anschließende deskriptive und statistische Auswertung erfolgte mit GraphPad Prism Version 5.02. Die statistische Auswertung wurde mittels Wilcoxon signed rank test, Mann Whitney test, sowie Chi-square test durchgeführt.

### Ergebnisse:

Sowohl in München, als auch in der NeoPInS-Studie wurden Kinder mit einem Total Score von 0 Risikopunkten antibiotisch behandelt. Der Anteil dieser Patientengruppe mit äußerst niedrigem Sepsisrisiko liegt in der NeoPInS-Studie (5 %) höher als in München (1 %).

Die durchschnittliche Dauer der antibiotischen Therapie in München (Median 5,0 d) liegt sowohl im Vergleich zur PCT-Gruppe (Median 2,3 d) der NeoPInS-Studie, als auch im Vergleich zur Standardgruppe (Median 2,7 d) der NeoPInS-Studie deutlich höher. Der Unterschied konnte in beiden Fällen als allerhöchst signifikant ( $p < 0,0001$ ) nachgewiesen werden.

Im Hinblick auf die Dauer des Klinikaufenthalts konnte durch die PCT-abhängige Antibiotikatherapie eine Reduzierung von geringerem Ausmaß nachgewiesen werden (München: 6,0 d vs. NeoPInS PCT-Gruppe: 5,1 d). Eine Nicht-Unterlegenheit (Todesfälle, Reinfektionen) der PCT-abhängigen Antibiotikatherapie konnte auf Grund der niedrigen Fallzahlen nicht nachgewiesen werden.

### Schlussfolgerung:

Die vorliegenden Ergebnisse lassen vermuten, dass in München tendenziell keine Kinder behandelt wurden, die in der NeoPInS-Studie nicht antibiotisch behandelt worden wären.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Dauer der antibiotischen Therapie in München deutlich verkürzt werden könnte.

Inwiefern der große Unterschied der Dauer der Antibiotikatherapien auf die PCT-abhängige Antibiotikatherapie zurück zu führen ist, konnte im Rahmen dieser Arbeit jedoch nur in begrenztem Umfang beurteilt werden. Angesichts dessen, dass auch zur Standardgruppe von NeoPInS ein deutlicher Unterschied besteht, scheint vielmehr der strukturierte Ablauf der NeoPInS-Studie mit klaren Vorgaben (z. B. Uhrzeiten für Blutabnahmen, regelmäßige ärztliche Kontrollen, etc...) die entscheidende Rolle für die starke Verkürzung der Therapiedauer zu spielen.

Auf Basis der Daten ist in Hinsicht auf die Therapie in München zusammenfassend zu sagen, dass eine gute Schulung und Aufklärung des Personals, und die Einführung einer einheitlichen Struktur (Erfassung von Laborparametern, Scoring-System, ...) die Therapieentscheidungen deutlich verbessern könnte, ohne dass die Einführung eines neuen Infektionsparameters, verbunden mit den damit einhergehenden Investitionen, nötig ist.

### Ausblick:

Für die Zukunft bleibt zu hoffen, dass zukünftige prospektive Studien weitere Erkenntnisse insbesondere hinsichtlich der Kosteneffektivität und der Nicht-Unterlegenheit der PCT-abhängigen Antibiotikatherapie bringen.

Die Suche nach einem Goldstandard in der Diagnose der Neugeborenenensepsis steht folglich weiterhin im Mittelpunkt zukünftiger Forschungen. Herausforderungen liegen jedoch nicht nur in neuen Untersuchungen mit Bezug auf Diagnosemöglichkeiten (z. B. Serumamyloid A, sICAM-1, sE-Selectin, Humane-Leukozyten-Antigene CD11b und CD64), sondern auch in Forschungen mit Bezug auf Therapiemöglichkeiten (z. B. Immunoneutralisation mit spezifischen PCT-Antikörpern), sowie Präventionsmöglichkeiten (z. B. Impfstoffe zur Prävention der GBS-Infektion) [14, 24, 29, 51].

## 10 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Patientenkollektiv .....	12
Abb. 2: Inhalte der NeoPInS-Studie (kurzer Überblick) [8, 9].....	21
Abb. 3: Prozentuale Verteilung des erreichten Total Score .....	28
Abb. 4: Patientenverteilung in Abhängigkeit der Leukozytenzahl .....	40
Abb. 5: Patientenverteilung in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl.....	41
Abb. 6: Anteil der Patienten mit CRP - und IL 6 – Werten im kritischen Bereich.....	43
Abb. 7: CRP-Werte bei Sepsisbeginn und Maximalwerte .....	46
Abb. 8: IL-6-Werte bei Sepsisbeginn und Maximalwerte.....	46
Abb. 9: Zu erwartender Verlauf der Infektionsparameter im Verlauf einer Infektion und antibiotischen Therapie [10] .....	53
Abb. 10: Prozentuale Verteilung positiver und negativer Erregernachweise .....	65
Abb. 11: Prozentuale Verteilung der als Verunreinigung im Blut angenommenen Erreger .....	65

## 11 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Scoring-System nach NeoPInS [8].....	22
Tab. 2: Risikokategorien nach NeoPInS [8].....	23
Tab. 3: Grundcharakteristika [8].....	25
Tab. 4: Ergänzende Charakteristika.....	27
Tab. 5: Dauer der Antibiotikatherapie (LMU München) .....	29
Tab. 6: Dauer der Antibiotikatherapie (NeoPInS vs. LMU München) [8] .....	29
Tab. 7: Dauer der Antibiotikatherapie bezogen auf einzelne Risikogruppen (NeoPInS PCT-Gruppe vs. LMU München) [13] .....	30
Tab. 8: Anteil der frühzeitig beendeten Antibiotikatherapien [13] .....	30
Tab. 9: Dauer des Klinikaufenthalts (NeoPInS vs. LMU München) [8] .....	31
Tab. 10: Prozentuale Verteilung der Leukozytenwerte.....	39
Tab. 11: Dauer der Antibiotikatherapie in Abhängigkeit der Leukozytenzahl .....	40
Tab. 12: Prozentuale Verteilung der Thrombozytenwerte .....	41
Tab. 13: Dauer der Antibiotikatherapie in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl .....	42
Tab. 14: Anteil der Patienten mit CRP- und IL-6-Werten im kritischen Bereichen .....	43
Tab. 15: CRP- und IL-6-Werte bei Sepsisbeginn .....	44
Tab. 16: Maximalwerte des CRP und IL-6.....	45
Tab. 17: Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte der Infektionsparameter [2].....	54
Tab. 18: Grundcharakteristika und Laborwerte der Patienten mit positivem Erregernachweis im Blut .....	66
Tab. 19: Vorkommen der häufigsten Erregerarten .....	66
Tab. 20: Übersicht aller nachgewiesenen Erregerarten.....	67
Tab. 21: Grundcharakteristika und Laborwerte der Patienten mit Candidasepsis .....	67
Tab. 22: Einflussfaktor mütterliche GBS-Besiedlung.....	68
Tab. 23: Einflussfaktor prophylaktische Antibiotikagabe der Mutter .....	69



## 12 Literaturverzeichnis

1. Berner, R., Scholz, H., und Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie "DGPI-Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen" Thieme, Stuttgart, 2013, 687-701
2. Zemlin, M., Berger, A., Franz, A., Gille, C., Härtel, C., Küster, H., Müller, A., Pohlandt, F., Simon, A., und Merz, W. (2018) Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG): Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen ([https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-008l\\_S2k\\_Bakterielle\\_Infektionen\\_Neugeborene\\_2021-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-008l_S2k_Bakterielle_Infektionen_Neugeborene_2021-03.pdf)) Stand: 10.04.2020
3. Franz, A.R., Bauer, K., Schalk, A., Garland, S.M., Bowman, E.D., Rex, K., Nyholm, C., Norman, M., Bougatef, A., Kron, M., Mihatsch, W.A., und Pohlandt, F. Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 114 (2004) 1-8
4. Köhler, T.F. (2009) Procalcitonin zur Steuerung der Antibiotikatherapiedauer bei operativen Intensivpatienten (Dissertation) Universität Bonn
5. Schuetz, P. und Mueller, B. Procalcitonin-guided antibiotic stewardship from newborns to centenarians. *Lancet* 390 (2017) 826-829
6. Bartoletti, M., Antonelli, M., Bruno Blasi, F.A., Casagrande, I., Chiericato, A., Fumagalli, R., Girardis, M., Pieralli, F., Plebani, M., Rossolini, G.M., Sartelli, M., Viaggi, B., Viale, P., Viscoli, C., und Pea, F. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: an expert consensus. *Clin Chem Lab Med* 56 (2018) 1223-1229
7. Robert Koch-Institut (2018) Neue Zahlen zu Krankheitslast und Todesfällen durch antibiotikaresistente Erreger in Europa ([https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Uebersichtsbeitraege/AMR\\_Europa.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Uebersichtsbeitraege/AMR_Europa.html)) Stand: 05.07.2020
8. Stocker, M., van Herk, W., El Helou, S., Dutta, S., Fontana, M.S., Schuerman, F., van den Tooren-de Groot, R.K., Wieringa, J.W., Janota, J., van der Meer-Kappelle, L.H., Moonen, R., Sie, S.D., de Vries, E., Donker, A.E., Zimmerman, U., Schlapbach, L.J., de Mol, A.C., Hoffman-Haringsma, A., Roy, M., Tomaske, M., Kornelisse, R.F., van Gijssel, J., Visser, E.G., Willemsen, S.P., und van Rossum, A.M.C. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIInS). *Lancet* 390 (2017) 871-881
9. Stocker, M., Hop, W.C., und van Rossum, A.M. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPIInS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: A multi-centre randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. *BMC Pediatr* 10 (2010) 89
10. Schmid, L. (2011) Der diagnostische Wert von Labordaten bei Infektionen von Neugeborenen durch Streptokokken der Gruppe B (Dissertation) Ludwig-Maximilians-Universität München
11. Obladen, M., Barthlen, W., und Stiller, B. "Neugeborenenintensivmedizin" Springer, Heidelberg, 2006, 517-545
12. Simonsen, K.A., Anderson-Berry, A.L., Delair, S.F., und Davies, H.D. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* 27 (2014) 21-47
13. Stocker, M. (04.05.2020) Doktorarbeit im Zusammenhang mit der NeoPIInS-Studie (Persönliche E-mail)

14. Renoldner, B. (2014) Early Onset Sepsis bei Neugeborenen: Streptokokken B Infektionen im Vergleich zu E.coli und anderen Erregern (Dissertation) Medizinische Universität Graz
15. Weiß, C. "Basiswissen medizinische Statistik" Springer, Berlin, 2013, 161-177
16. Philip, A.G. Decreased use of antibiotics using a neonatal sepsis screening technique. J Pediatr 98 (1981) 795-799
17. Lam, H.S. und Ng, P.C. Biochemical markers of neonatal sepsis. Pathology 40 (2008) 141-148
18. Roos, R., Bartmann, P., Franz, A., Groneck, P., Handrick, W., Küster, H., Pohlandt, F., und Weiß, M. (2006) Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin: Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen ([http://www.hygiene-luebeck.uksh.de/uksh\\_media/Dateien\\_Kliniken\\_Institute+/Diagnostikzentrum/Infektiologie\\_Mikrobiologie\\_HL/Dokumente/Leitlinien/Bakterielle+Infektionen+bei+Neugeborenen.pdf](http://www.hygiene-luebeck.uksh.de/uksh_media/Dateien_Kliniken_Institute+/Diagnostikzentrum/Infektiologie_Mikrobiologie_HL/Dokumente/Leitlinien/Bakterielle+Infektionen+bei+Neugeborenen.pdf)) Stand: 10.04.2020
19. Arnon, S. und Litmanovitz, I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. Curr Opin Infect Dis 21 (2008) 223-227
20. Hornik, C.P., Benjamin, D.K., Becker, K.C., Benjamin, D.K.J., Li, J., Clark, R.H., Cohen-Wolkowicz, M., und Smith, P.B. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J 31 (2012) 799-802
21. Visser, D.T. (2018) CRP gesteuerte Beendigung der antibiotischen Behandlung: 5 Jahre Erfahrung eines neonatologischen Zentrums (Dissertation) Justus-Liebig-Universität Gießen
22. Meisner, M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? Curr Opin Crit Care 11 (2005) 473-480
23. Kraak, C. (2005) Frühdiagnose der early-onset Sepsis aufgrund eines Amnioninfekts mit Hilfe von Interleukin-6 Konzentrationen im Nabelschnurblut (Dissertation) Ludwig-Maximilians-Universität München
24. Kafetzis, D.A., Tigani, G.S., und Costalos, C. Immunologic markers in the neonatal period: diagnostic value and accuracy in infection. Expert Rev Mol Diagn 5 (2005) 231-239
25. Chiesa, C., Pacifico, L., Natale, F., Hofer, N., Osborn, J.F., und Resch, B. Fetal and early neonatal interleukin-6 response. Cytokine 76 (2015) 1-12
26. Spittler, A., Razenberger, M., Kupper, H., Kaul, M., Hackl, W., Boltz-Nitulescu, G., Függer, R., und Roth, E. Relationship Between Interleukin-6 Plasma Concentration in Patients with Sepsis, Monocyte Phenotype, Monocyte Phagocytic Properties, and Cytokine Production. Clinical Infectious Diseases 31 (2000) 1338-1342
27. MVZ Labor Ravensburg (2018) Interleukin-6 (IL-6) (<http://leistungsverzeichnis.labor-gaertner.de/entry/498>) Stand: 15.07.2020
28. Hughes, R.G., Brocklehurst, P., Steer, P.J., Heath, P., und Stenson, B.M. Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease: Green-top Guideline No. 36. Bjog 124 (2017) e280-e305
29. Cäsar, J.J. (2006) Procalcitonin (PCT) als Infektionsmarker bei Frühgeborenen (Dissertation) Universitätsklinikum des Saarlandes
30. Laborada, G., Rego, M., Jain, A., Guliano, M., Stavola, J., Ballabh, P., Krauss, A.N., Auld, P.A., und Nesin, M. Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis. Am J Perinatol 20 (2003) 491-501
31. Franz, A.R., Kron, M., Pohlandt, F., und Steinbach, G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. Pediatr Infect Dis J 18 (1999) 666-671
32. Radiometer GmbH (2020) CRP als Hilfsmittel in der Sepsisdiagnostik (<https://www.radiometer.de/de-de/diagnostics/sepsisdetection/crp-als-hilfsmittel-in-der-sepsisdiagnostik>) Stand: 24.07.2020
33. Verboon-Macielek, M.A., Thijsen, S.F., Hemels, M.A., Menses, M., van Loon, A.M., Krediet, T.G., Gerards, L.J., Fleer, A., Voorbij, H.A., und Rijkers, G.T. Inflammatory

- mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatr Res* 59 (2006) 457-461
34. Neumeister, B., Burkhardt, F., und Dahouk, S. "Mikrobiologische Diagnostik" Thieme, Stuttgart, 2009, 106-108
  35. Maruna, P., Nedelnikova, K., und Gurlich, R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 49 Suppl 1 (2000) 57-61
  36. Branche, A., Neeser, O., Mueller, B., und Schuetz, P. Procalcitonin to guide antibiotic decision making. *Curr Opin Infect Dis* 32 (2019) 130-135
  37. Christ-Crain, M., Stolz, D., Bingisser, R., Müller, C., Miedinger, D., Huber, P.R., Zimmerli, W., Harbarth, S., Tamm, M., und Müller, B. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 174 (2006) 84-93
  38. Kuster, H., Weiss, M., Willeitner, A.E., Detlefsen, S., Jeremias, I., Zbojan, J., Geiger, R., Lipowsky, G., und Simbruner, G. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* 352 (1998) 1271-1277
  39. Herting, E., Franz, A., Härtel, C., Kehl, S., Gille, C., Doubek, K., Spellerberg, B., Maier, R.F., Vetter, K., und Eglin, K. Leitlinie des BVF, BVDfK, der DGGG, DGHM, DGPI, DGPM und GNPI: Prophylaxe der Neugeborenen-sepsis – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 221 (2017) 122-129
  40. Public Health England (2017) Screening pregnant women for GBS not recommended (<https://www.gov.uk/government/news/screening-pregnant-women-for-gbs-not-recommended>) Stand: 09.07.2020
  41. Martius, J., Hoyme, U.B., Roos, R., Vetter, K., Schneider, K.T.M., Kreienberg, R., Albring, C., Halstrick, C., Hausser, P., Spellerberg, B., und Maier, R. (2008) Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), und Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM): Prophylaxe der Neugeborenen-sepsis - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B ([https://dgpi.de/wp-content/uploads/2013/04/024-020I\\_S2k\\_Neugeborenen-sepsis\\_Streptokokken.pdf](https://dgpi.de/wp-content/uploads/2013/04/024-020I_S2k_Neugeborenen-sepsis_Streptokokken.pdf)) Stand: 12.07.2020
  42. Schrag, S.J., Zell, E.R., Lynfield, R., Roome, A., Arnold, K.E., Craig, A.S., Harrison, L.H., Reingold, A., Stefonek, K., Smith, G., Gamble, M., und Schuchat, A. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 347 (2002) 233-239
  43. Schrag, S.J. und Stoll, B.J. Early-onset neonatal sepsis in the era of widespread intrapartum chemoprophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 25 (2006) 939-940
  44. Boyer, K.M., Gadzala, C.A., Kelly, P.D., Burd, L.I., und Gotoff, S.P. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis* 148 (1983) 802-9
  45. Lin, F.Y., Brenner, R.A., Johnson, Y.R., Azimi, P.H., Philips, J.B.J., Regan, J.A., Clark, P., Weisman, L.E., Rhoads, G.G., Kong, F., und Clemens, J.D. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 184 (2001) 1204-1210
  46. Baltimore, R.S., Huie, S.M., Meek, J.I., Schuchat, A., und O'Brien, K.L. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics* 108 (2001) 1094-1098
  47. Moore, M.R., Schrag, S.J., und Schuchat, A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis* 3 (2003) 201-213
  48. Joseph, T.A., Pyati, S.P., und Jacobs, N. Neonatal early-onset Escherichia coli disease. The effect of intrapartum ampicillin. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152 (1998) 35-40

49. Holzinger, F. Antibiotika-Resistenzen: Therapiedauer. Dtsch Arztebl International 112 (2015) 1142-1143
50. Fätkenheuer, G., Salzberger, B., und Kern, W.V. Antibiotika-Einnahme: Einfache Faustregeln greifen zu kurz. Dtsch Arztebl International 114 (2017) 2206-2208
51. Edgar, J.D., Gabriel, V., Gallimore, J.R., McMillan, S.A., und Grant, J. A prospective study of the sensitivity, specificity and diagnostic performance of soluble intercellular adhesion molecule 1, highly sensitive C-reactive protein, soluble E-selectin and serum amyloid A in the diagnosis of neonatal infection. BMC Pediatr 10 (2010) 22

## 13 Anhang

Wilcoxon signed rank test: Dauer Antibiotikatherapie (NeoPInS vs. LMU München)		
LMU München vs.	NeoPInS: PCT-abhängige Antibiotikatherapie	NeoPInS: Standardtherapie (Antibiotikatherapie u. a. abhängig von CRP)
Hypothetischer Median	2,3 d	2,7 d
Wilcoxon signed rank test		
Aktueller Median (Standardtherapie der LMU München)	5,0 d	5,0 d
Diskrepanz*	-2,7 d	-2,3 d
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001
Signifikant (alpha = 0,05)	allerhöchst signifikant	allerhöchst signifikant

Die Daten sind als Median angegeben.

\*Die Diskrepanz beschreibt die Differenz von hypothetischem und aktuellem Median. Ein negativer Wert bedeutet, dass der hypothetische Median niedriger ist als der erhobene Daten.

### Appendix 1: Wilcoxon signed rank test: Dauer der Antibiotikatherapie (NeoPInS vs. LMU München) [8]

Wilcoxon signed rank test: Dauer der Antibiotikatherapie bezogen auf einzelne Risikogruppen (NeoPInS vs. LMU München)		
LMU München vs.	NeoPInS: PCT-abhängige Antibiotikatherapie Kategorie 3	NeoPInS: PCT-abhängige Antibiotikatherapie Kategorie 4
Hypothetischer Median	2,5 d	1,8 d
Wilcoxon signed rank test		
Aktueller Median (Standardtherapie der LMU München: Kategorie 3 bzw. Kategorie 4)	5,0 d	4,5 d
Diskrepanz*	-2,5 d	-2,7 d
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001
Signifikant (alpha = 0,05)	allerhöchst signifikant	allerhöchst signifikant

Die Daten sind als Median angegeben.

\*Die Diskrepanz beschreibt die Differenz von hypothetischem und aktuellem Median. Ein negativer Wert bedeutet, dass der hypothetische Median niedriger ist als der erhobene Daten.

### Appendix 2: Wilcoxon signed rank test: Dauer der Antibiotikatherapie bezogen auf einzelne Risikogruppen (NeoPInS PCT-Gruppe vs. LMU München) [13]

Wilcoxon signed rank test: Dauer des Klinikaufenthalts		
LMU München vs.	NeoPInS: PCT-abhängige Antibiotikatherapie	NeoPInS: Standardtherapie (Antibiotikatherapie u. a. abhängig von CRP)
Hypothetischer Median	5,1 d	5,3 d
Wilcoxon signed rank test		
Aktueller Median (Standardtherapie der LMU München)	6,0 d	6,0 d
Diskrepanz*	-0,9 d	-0,7 d
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Signifikant (alpha = 0,05)	allerhöchst signifikant	allerhöchst signifikant

Die Daten sind als Median angegeben.

\*Die Diskrepanz beschreibt die Differenz von hypothetischem und aktuellem Median. Ein negativer Wert bedeutet, dass der hypothetische Median niedriger ist als der erhobene Daten.

### Appendix 3: Wilcoxon signed rank test: Dauer des Klinikaufenthalts (NeoPInS vs. LMU München) [8]

Chi-square test: Risikokategorien in Abhängigkeit einer mütterlichen GBS-Besiedlung	
p-Wert	0,0087
Signifikant (alpha < 0,05)	hoch signifikant

**Appendix 4: Chi-square test: Risikokategorien in Abhängigkeit einer mütterlichen GBS-Besiedlung**

Chi-square test: Risikokategorien in Abhängigkeit einer prophylaktischen Antibiotikagabe der Mutter	
p-Wert	0,0411
Signifikant (alpha < 0,05)	signifikant

**Appendix 5: Chi-square test: Risikokategorien in Abhängigkeit einer prophylaktischen Antibiotikagabe der Mutter**

Mann Whitney test: Dauer der Antibiotikatherapie in Abhängigkeit der Leukozytenzahl	
Gruppen	Leukozytenzahl kritisch vs. Leukozytenzahl nicht-kritisch*
p-Wert (Annäherung)	0,4262
Signifikant (p < 0,05)	nicht signifikant
Summe der Rangzahlen in Gruppe A, B	16909, 88661
Mann-Whitney U	12806

\*Die Einteilung in kritisch und nicht-kritisch hängt maßgeblich von den dokumentierten Leukozytenzahlen ab. In die Wertung der Leukozytenzahl ging jeweils der erste Wert am Tag des Sepsisbeginn ein, sofern dieser dokumentiert vorlag. Als kritisch definiert wurde ein Wert  $\geq 30$  G/l oder  $\leq 5$  G/l. Für eine detaillierte Definition der Ausnahmen, vgl. Gliederungspunkt 3.2.2.

**Appendix 6: Mann Whitney test: Dauer der Antibiotikatherapie in Abhängigkeit der Leukozytenzahl**

Mann Whitney test: Dauer der Antibiotikatherapie in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl	
Gruppen	Thrombozytenzahl kritisch vs. Thrombozytenzahl nicht-kritisch*
p-Wert (Annäherung)	0,0005
Signifikant (p < 0,05)	höchst signifikant
Summe der Rangzahlen in Gruppe A, B	16072, 89039
Mann-Whitney U	8036

\*Die Einteilung in kritisch und nicht-kritisch hängt maßgeblich von den dokumentierten Thrombozytenzahlen ab. In die Wertung der Thrombozytenzahl ging jeweils der erste Wert am Tag des Sepsisbeginn ein, sofern dieser dokumentiert vorlag. Als kritisch definiert wurde ein Wert  $\leq 100$  G/l oder  $\geq 400$  G/l. Für eine detaillierte Definition der Ausnahmen, vgl. Gliederungspunkt 3.2.2.

**Appendix 7: Mann Whitney test: Dauer der Antibiotikatherapie in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl**

Mann Whitney test: CRP- und IL-6-Werte bei Sepsisbeginn in Abhängigkeit der Risikokategorie		
	CRP bei Sepsisbeginn*	IL-6 bei Sepsisbeginn*
Gruppen	Kategorie 1 + 2 vs. Kategorie 3 + 4	Kategorie 1 + 2 vs. Kategorie 3 + 4
p-Wert (Annäherung)	< 0,0001	0,0047
Signifikant (p < 0,05)	allerhöchst signifikant	hoch signifikant
Summe der Rangzahlen in Gruppe A, B	38820, 73281	24430, 81601
Mann-Whitney U	3903	13705

\*In die Wertung für Sepsisbeginn ging jeweils der am weitesten von der Norm abweichende Wert am Tag des Sepsisbeginn ein, sofern dieser dokumentiert vorlag. Für eine detaillierte Definition der Ausnahmen, vgl. Gliederungspunkt 3.2.2.

**Appendix 8: Mann Whitney test: CRP- und IL-6-Werte bei Sepsisbeginn in Abhängigkeit der Risikokategorie**

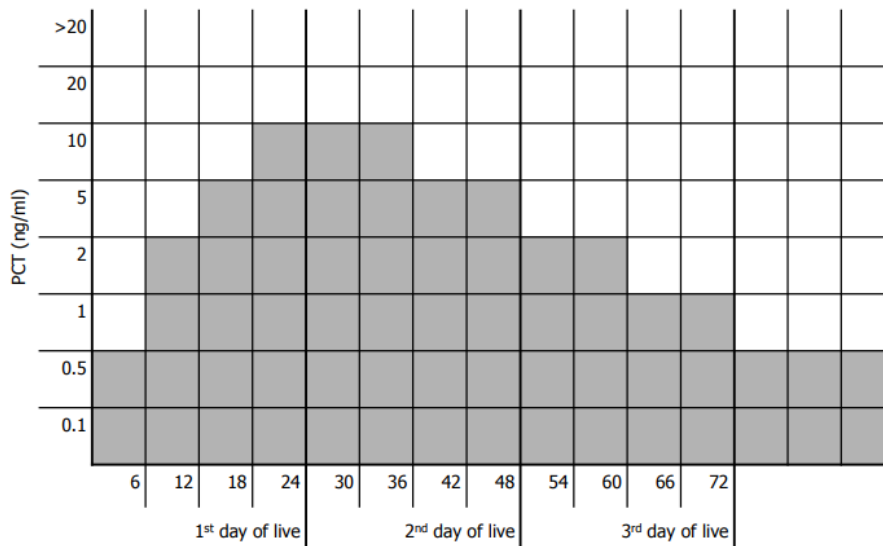
Mann Whitney test: Maximalwerte des CRP und IL-6 in Abhängigkeit der Risikokategorie		
	CRP max.*	IL-6 max.*
Gruppen	Kategorie 1 + 2 vs. Kategorie 3 + 4	Kategorie 1 + 2 vs. Kategorie 3 + 4
p-Wert (Annäherung)	< 0,0001	0,1194
Signifikant (p < 0,05)	allerhöchst signifikant	nicht signifikant
Summe der Rangzahlen in Gruppe A, B	32218, 83704	25317, 88687
Mann-Whitney U	11314	16677

\*Als Maximalwerte der CRP und IL-6 wurde der höchste dokumentierte Wert in den ersten 7 Tagen ab Sepsisbeginn festgelegt. Werte bei eventueller Reinfektion wurden nicht miteinbezogen.

**Appendix 9: Mann Whitney test: Maximalwerte des CRP und IL-6 in Abhängigkeit der Risikokategorie**

Wilcoxon signed rank test: Ergebnisse der statistischen Auswertungen bei Durchführung ohne Ausreißer				
	Dauer der Antibiotikatherapie bezogen auf			Dauer des Klinikaufenthalts
	die Gesamtgruppe	Kategorie 3	Kategorie 4	
Ausreißer ausgeschlossen ab einem Wert von	22 d	22 d	22 d	20 d
Neue Gesamtzahl an Patienten	477	249	127	462
Median identisch mit berechnetem Median der Analyse mit Ausreißer	ja	ja	ja	ja
Signifikanzniveau identisch mit berechnetem Signifikanzniveau der Analyse mit Ausreißer	ja	ja	ja	ja

**Appendix 10: Wilcoxon signed rank test: Ergebnisse der statistischen Auswertungen bei Durchführung ohne Ausreißer**



**Appendix 11: Normalwerte des PCT in den ersten 72 Lebensstunden eines Neugeborenen [9]**

## 14 Danksagung

Frau Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczeny danke ich für die Überlassung des Themas und die fortwährende Unterstützung und Betreuung bei der Entstehung und Durchführung dieser Arbeit. Insbesondere möchte ich mich für die stets zeitnahe und engagierte Betreuung bedanken. Zu jedem Zeitpunkt konnte ich bei aufkommenden Fragen und Problemen mit konstruktiven Vorschlägen und motivierenden Worten rechnen.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Alexandra Puchwein-Schwepcke für die freundliche Hilfe bei der Planung der Statistik. Die fachlichen Ratschläge und Ideenansätze haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Als Zahnmediziner im Bereich der Neonatologie halfen mir die gemeinsam erarbeiteten Grundgedanken bei der inhaltlichen Ausrichtung und thematischen Eingrenzung sehr weiter.

Danken möchte ich ebenfalls Frau Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Geogr. Miriam Rottmann des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie Münchens für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten, und ihre Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Auswertungen.

Für die freundliche Unterstützung und die aufgewandte Zeit und Mühe, danke ich Herrn PD Dr. med. Martin Stocker, der mir einzelne Fragen zur Studienpopulation und -verteilung der NeoPInS-Studie beantwortete, und für die statistische Auswertung relevante Daten zur Verfügung stellte.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, für eine tolle gemeinsame Studienzeit. Ich schätze es sehr, wie wir uns gemeinsam den Herausforderungen des Studiums und der Promotion stellten, uns dabei unterstützt, aufgebaut, geholfen und gegenseitig motiviert haben.

Einen Dank an meinen Vater und meinen Freund für die stete Unterstützung in technischen Problemen jeder Art.

Nicht zuletzt gilt ganz besonderer Dank meinen Eltern, die mir dieses Studium überhaupt erst ermöglicht haben. Ich danke euch für die finanzielle und liebevolle Unterstützung.