Aus der Kinderklinik und Poliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. D. Reinhardt

Bedeutung von CRP, klinischer Symptomatik und Risikofaktoren für die Indikation zur antibiotischen Behandlung der early onset Sepsis bei reifen Neugeborenen

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

vorgelegt von
Katharina Susanne Mühlberger, geb. Riemann
aus Marburg/Lahn

im Jahr
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. D. Reinhardt
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. h.c. .D.Seidel
Mitbetreuung durch den Promovierten Mitarbeiter:	Dr. H. Küster
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	23.06.2005

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 1

2 LITERATUR 2

2.1 KLINISCHE SYMPTOME 3
2.2 C-REAKTIVES PROTEIN 4
2.3 LEUKOZYTEN 7
2.4 I/T-RATIO 9
2.5 THROMBOZYTEN 10
2.6 INTERLEUKINE 10
2.7 BLUTKULTUR 11
2.8 ABSTRICHE 12
2.9 RISIKOFAKTOREN 13

3 FRAGESTELLUNG 14

4 MATERIAL UND METHODIK 15

5 ERGEBNISSE 16

5.1 BESCHREIBUNG DER STUDIENPOPULATION 16
5.2 KLINIK 19
5.2.1 KLINISCHE SYMPTOME 19
5.2.2 KLINISCHER SCORE 21
5.2.3 KLINISCHER SCORE UND ANTIBIOSE 23
5.3 LABOR 25
5.3.1 CRP 25
5.3.1.1 CRP-Verlauf aller Studienkinder 25
5.3.1.2 CRP-Verlauf und Geschlecht 26
5.3.1.3 CRP-Verlauf und SGA 27
5.3.1.4 CRP am ersten Lebenstag 28
5.3.1.5 CRP-Verlauf in der ersten Lebenswoche 29
5.3.1.6 CRP-Verlauf der unbehandelten Kinder 30
5.3.1.7 CRP-Verlauf der antibiotisch behandelten Kinder 31
5.3.1.8 Medianer CRP-Verlauf am Behandlungstag 32
5.3.1.9 CRP-Verlauf und klinischer Score 33
5.3.1.10 Dauer der klinischen Symptomatik unter Antibiose und CRP-Verlauf 35
5.3.1.11 CRP bei Behandlungsbeginn und Einfluss auf die klinische Symptomatik 36
5.3.1.12 ROC-Analyse des CRP 37
5.3.1.13 Serielle CRP-Bestimmungen 40

5.3.2 LEUKOZYTEN 41
5.3.3 I/T-RATIO 42
5.3.4 THROMBOZYTEN 43
5.3.5 BLUTKULTUR 44
5.3.6 ABSTRICHE 46
5.4 ANAMNESE UND RISIKOFAKTOREN 52
5.4.1 GEBURTSBEDINGUNGEN 52
5.4.2 VORZEITIGER BLASENSPRUNG 53
5.4.3 PRÄPARTALES FIEBER 55
5.4.4 PRÄPARTALES CRP 56
5.4.5 PRÄPARTALE ANTIBIOSE 57
5.4.6 RISIKOFAKTOREN UND CRP-VERLAUF 58

6 DISKUSSION 59

6.1 KLINIK 60
6.2 CRP 61
6.3 LEUKOZYTEN 63
6.4 I/T-RATIO 64
6.5 BLUTKULTUR 64
6.6 ABSTRICHE 65
6.7 RISIKOFAKTOREN 66

7 ZUSAMMENFASSUNG 69

8 LITERATURVERZEICHNIS 71

9 ANHANG 77

9.1 ANHANG-ABBILDUNGEN 77
9.2 ANHANG-TABELLEN 84
9.3 ABKÜRZUNGEN 96
9.4 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN 97
9.5 VERZEICHNIS DER TABELLEN 99

10 LEBENSLAUF 101

11 DANKSAGUNG 102

1 Einleitung

Die Häufigkeit der neonatalen Sepsis und Meningitis ist mit 1-5 pro 1000 Lebendgeborene zwar niedrig [Bauer 2001, Escobar 1999, Hickey 1997, Marks 1981, Spiegel 1981], hat aber eine hohe Mortalität von 20 % bis 75 % [Marks 1981, Siegel 1981]. Ursache ist die rasche Ausbreitung von zunächst lokal angesiedelten Infektionen, die vom unreifen Immunsystem des Neugeborenen nicht erfolgreich bekämpft werden können. Auch die diagnostische Hilfe von Klinik, Laborwerten und mikrobiologischen Untersuchungen kommt oft zu spät [Bauer 2001, Schelonka 1998]. Die frühe klinische Diagnose der neonatalen Sepsis ist sehr schwierig, da die ersten Infektionszeichen bei Neugeborenen unspezifisch und vielfältig sind. Kein klinischer Parameter ist in der frühen Phase einer Infektion sowohl sensitiv als auch spezifisch. Die verschiedenen Laborparameter wie z.B. CRP, Leukozytenzahl, Differentialblutbild mit I/T-Ratio, die von den Ärzten häufig zur Entscheidung herangezogen werden, sind in der frühen Phase der Sepsis nicht sensitiv. Auch mikrobiologische Abstriche sind in ihrer Aussagekraft eingeschränkt, da das Ergebnis wegen der Inkubationszeit erst spät vorliegt und außerdem nicht helfen kann eine bakterielle Besiedelung von einer Infektion zu differenzieren. Sogar die Blutkultur als „Goldstandard“ hat eine niedrige Sensitivität und Spezifität [Gerdes 1994].

Wegen der gefürchtet hohen Mortalität werden von Ärzten häufig jedes klinische Zeichen und jeder pathologische Laborwert interpretiert als wären sie spezifisch und alle auffälligen Kinder antibiotisch behandelt. Dadurch werden in Deutschland, wie auch in anderen industrialisierten Ländern, 11 bis 23 mal mehr Neugeborene antibiotisch behandelt als wirklich infiziert sind [Gerdes 1991]. Trotzdem kommt es immer noch vor, dass die Diagnose einer Infektion zu spät gestellt wird.

2 Literatur

Neugeborene sind stark gefährdet für Infektionen, da ihr Immunsystem noch nicht ausgereift ist [Bauer 2001, Schelonka 1998]. Insbesondere sind alle T-Zellen naiv, da noch kein Antigenkontakt stattgefunden hat. Die Granulozytenfunktion, vor allem Adhärenz und Chemotaxis, ist beim Neugeborenen eingeschränkt und die Knochenmarksreserven an Granulozyten sind gering. Die T-Zell-Zytotoxizität ist ebenso wie die Immunglobulinkonzentration im Serum noch vermindert. Auch die Interferonsynthese weist in dieser Entwicklungsstufe noch Defizite auf, was wiederum zu einer verminderten Makrophagenaktivierung führt. Im Vergleich zum Erwachsenen ist auch die Aktivität des Komplementsystems beim Neugeborenen auf ungefähr die Hälfte reduziert.

Bei einer Neugeboreneninfektion unterscheidet man eine frühe Form (early onset Sepsis) innerhalb von 3 Tagen nach der Geburt von einer späten Form (late onset Sepsis), die nach dem dritten Lebenstag auftritt. Erstere ist verursacht durch intrauterine Übertragung bei vorzeitigem Blasensprung oder durch Keimkontakt während der Geburt. Die Erreger sind meist saprophytäre Keime aus Vagina oder Rektum der Mutter, wie z.B. Escherichia coli, B-Streptokokken, Enterokokken oder Herpes simplex [Kaftan 1998, Linderkamp 1996].

Da die frühe Diagnose einer Infektion beim Neugeborenen eine große Herausforderung ist, gibt es zu diesem Thema eine Vielzahl an wissenschaftlichen Untersuchungen. Ziel der Infektionsdiagnostik ist es, die erkrankten Kinder so schnell wie möglich zu diagnostizieren, um ihnen eine geeignete Therapie zukommen zu lassen. Andererseits sollen unnötige Antibiotikagaben vermieden werden. Denn auch mit einer antibiotischen Therapie sind Risiken und Nebenwirkungen verbunden: Die intravenöse Verabreichung ist eine neue mögliche Infektionsquelle [Gerdes 1991]. Es kommt zu Veränderungen der normalen bakteriellen Flora, Resistenzen entwickeln sich und es kann zu Fehlern bei der Verabreichung des Medikaments kommen. Außerdem spielen die emotionelle Belastung der Eltern und die Kosten für das Gesundheitssystem eine Rolle.

In der Infektionsdiagnostik haben verschiedene Laborparameter wie C-reaktives Protein (CRP), Leukozyten- oder Thrombozytenzahlen sowie die klinische Symptomatik eine Bedeutung. Auf diese Laborparameter, die klinischen Symptome und die Rolle von Risikofaktoren soll im Weiteren näher eingegangen werden.

2.1 Klinische Symptome

Die klinischen Symptome sind von großer Bedeutung in der Infektionsdiagnostik [Berger 1995, Krediet 1992]. Die frühe Diagnose der neonatalen Sepsis mittels klinischer Symptome wird jedoch dadurch erschwert, dass die klinischen Symptome bei Neugeborenen sehr unspezifisch und vielfältig sind. Erste Infektionszeichen bei Neugeborenen können Temperaturinstabilitäten, Atemstörungen (Apnoen, Tachydyspnoe, Zyanose), muskuläre Hypotonie, Trinkschwäche, Veränderungen des Hautkolorits (von rosig nach blass, von rosig-ikterisch nach grün-ikterisch), Mikrozirkulationsstörungen (verlängerte Rekapillarisierungszeit) oder nur „schlechtes Aussehen“ sein [Roos 1997, Töllner 1982]. Veränderungen der Herzfrequenz können ebenfalls ein frühzeitiger Hinweis auf eine Infektion sein [Griffin 2001]. Alle diese Symptome treten jedoch auch ohne Vorliegen einer Infektion häufig auf und sind zudem schwer objektiv zu definieren, zumindest in ihrem Anfangsstadium. Auf der anderen Seite sind selbst bei erkrankten Neugeborenen nicht immer klinische Symptome vorhanden. Nach den Untersuchungen von Wiswell waren 16 % (7 von 43) der Kinder mit einer im Liquor nachgewiesenen bakteriellen Meningitis völlig asymptomatisch [Wiswell 1995]. Bei diesen Kindern wurde die Liquoruntersuchung nur aufgrund von mütterlichen Risikofaktoren durchgeführt. Vier dieser Kinder hatten außerdem auch negative Blutkulturen. Auch Nyhan berichtet von Kindern mit Meningitis, die keine klinischen Symptome einer Meningitis zeigten [Nyhan 1958].

2.2 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) gehört als akute-Phase Protein zum unspezifischen Abwehrsystem des Körpers [Janeway 1994, Pourcyrous 1993, Powell 1995]. Nach einem Entzündungsreiz oder einer Verletzung wird die Bildung des CRP in den Hepatozyten durch Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor-α (TNF-α) stimuliert. Das CRP wird mit einer Latenz von sechs bis acht Stunden gebildet. Eine Erhöhung im Blut ist erst nach zwölf bis 24 Stunden nachweisbar [Chan 1997]. Die Halbwertszeit des CRP ist mit vier bis sechs Stunden recht kurz. Das CRP bindet an Phosphorylcholin, einem typischen Bestandteil mikrobieller Membranen. Es präzipitiert, wenn es mit dem C-Polysaccharide von Streptokokkus pneumoniae reagiert. Diese Rektion hat dem CRP seinen Namen gegeben. Durch die Bindung des CRP an die Bakterienmembran kann das Bakterium opsonisiert und die Komplementkaskade über den klassischen Weg aktiviert werden. Zusätzlich fördert das CRP wiederum die Sekretion von IL-1, IL-6 und TNF-α. Insgesamt führt das CRP zu einer Stimulation des Immunsystems und bewirkt als Carrier-Protein die Beseitigung von toxischen, fremden oder veränderten Materialien, die von Mikroorganismen oder aus verletztem Gewebe freigesetzt werden.

In der Literatur werden für das CRP Grenzwerte zwischen 4 bis 16 mg/l angegeben, ab denen ein Neugeborenes antibiotisch behandelt werden sollte [Ainbender 1982, Chan 1997, Chiesa 2003, Dollner 2001, Ehl 1997, Fowlie 1998, Gerdes 1991, Krediet 1992, Mathers 1987, Messer 1996, Philip 1980, Pourcyrous 1993, Russell 1992]. Gerdes unterscheidet zwischen einem Grenzwert von unter 16 mg/l am ersten und zweiten Lebenstag, und einem Grenzwert von unter 10 mg/l ab dem dritten Lebenstag [Gerdes 1991], da das CRP-Maximum im Verlauf der ersten drei Lebenstage - meistens am zweiten Lebenstag - erreicht wird [Ainbender 1982, Berger 1995, Powell 1995, Tegtmeyer 1992]. Andere Studienergebnisse zeigen, dass der CRP Grenzwert bei 4 mg/l zum Zeitpunkt der Geburt und bei 10 mg/l zum Zeitpunkt von 24 und 48 Stunden nach der Geburt liegt [Chiesa 2003].

Sensitivität und Spezifität des CRP zur Beurteilung der Infektionslage bei Neugeborenen werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Sensitivität hat eine Streubreite von 29 % bis 90 %, die Spezifität von 41 % bis 100 % [Fowlie 1998]. Das Design der verschiedenen Studien ist so unterschiedlich, dass ein Vergleich der Daten nur eingeschränkt möglich ist [Da Silva 1995]. Unterschiede in Messzeitpunkten, CRP-Grenzwerten und Infektionsdefinitionen führen zu abweichenden Sensitivitäten und Spezifitäten in den Studien. Diese Streuung ist außerdem bedingt durch die verschiedenen Tests, die zur Bestimmung des CRP angewandt werden. So sind die neueren immunochemischen Methoden sensitiver und spezifischer als die früher verwendeten Methoden der Kapillarpräzipitation [Powell 1995].

Schwankungen der Sensitivät sind auch durch verschiedene Infektionserreger möglich. Infektionen mit gram-negativen Keimen gehen in 92 % der Fälle mit einer CRP-Erhöhung einher [Pourcyrous 1993]. Auch Streptokokken der Gruppe B und Staphylokokkus aureus führen in etwa 90 % zu einem Anstieg des CRP. Bei Infektionen mit anderen gram-positiven Erregern kommt es nur in 64 % der Fälle zu einer CRP-Erhöhung. Bei viralen Infektionen ist das CRP meist normal [Powell 1995].
Eine CRP-Erhöhung durch Mekoniumaspiration ist auch häufig [Ainbender 1982, Hickey 1997, Pourcyrous 1991, Pourcyrous 1993]. Unklar ist jedoch, durch welchen Mechanismus es bei einer Mekoniumaspiration zu einer Erhöhung des CRP kommt, ob durch eine Begleitpneumonie oder eine chemische Pneumonitis durch das Mekonium. Fieber der Mutter unter der Geburt und vorzeitiger Blasensprung (PROM) können ebenfalls zu einer CRP-Erhöhung beim Neugeborenen führen.

Die schwankende Spezifität von 41 % bis 100 % ist dadurch bedingt, dass auch nicht infektiöse Ursachen zu einer Erhöhung des CRP führen können. Als Gründe für einen CRP-Anstieg nicht infektiöser Genese sind fetale Asphyxie, respiratory distress syndrome (RDS), intracerebrale Blutung, Geburtsverletzungen wie Hämatome, Quetschungen, Prellungen und Pneumothorax zu nennen [Ainbender 1982, Berger 1995, Pourcyrous 1993, Powell 1995]. Dabei haben Kinder mit Gewebeverletzungen wie z.B. blaue Flecken oder Kephalhämatom die höchsten Werte. Nach Operationen kann das CRP ebenfalls ansteigen [Pourcyrous 1993].

In einer 1991 von Pourcyrous et al. durchgeführten Studie hatten 15 von 16 Neugeborenen mit Sepsis, d.h. mit einer positiven Blutkultur und mit klinischer Symptomatik, erhöhte CRP-Werte, während 99 % der nicht infizierten Neugeborenen normale CRP-Werte hatten [Pourcyrous 1991]. Sie schlossen daraufhin, dass der CRP-Wert wegen des hohen negativen prädiktiven Wertes von 93 % beim Ausschluss einer bakteriellen Infektion nützlich sein kann.
In einer nachfolgenden Studie von 1993 zeigte sich, dass serielle CRP-Bestimmungen die Sensitivität des CRP stark erhöhen [Pourcyrous 1993]. Andere Studien bestätigen, dass die Sensitivität des CRP bei serieller Bestimmung stark ansteigt, insbesondere 12 bis 24 Stunden nachdem das Kind klinisch auffällig wurde [Benitz 1998, Berger 1995, Kaftan 1998, Mathers 1987, Messer 1996, Tegtmeyer 1992]. Eine CRP-Bestimmung zum Zeitpunkt der ersten klinischen Untersuchung bei Verdacht auf Infektion bringt wegen der schlechten Sensitivität von 35 % bis 65 % zu diesem Zeitpunkt keine ausreichende Information [Benitz 1998]. Bei Mathers et al. liegt die Sensitivität des CRP bei Aufnahme bei 22 %, nach 10 bis 14 Stunden bei 44 % und nach 22 bis 26 Stunden bei maximal 61 % [Mathers 1987]. Krediet et al. kommen nach ihren Ergebnissen zu dem Schluss, dass dem CRP als Screening-Test für neonatale Infektionen nur geringe Bedeutung zukommt, da die CRP-Bestimmung im Vergleich zur klinischen Diagnose keine entscheidende, zusätzliche Hilfestellung bietet [Krediet 1992].

Nach dem dritten Lebenstag gilt die CRP-Bestimmung als der beste singuläre Test zur Infektionsdiagnostik [Berger 1995]. Trotz den schwankenden und mitunter schlechten diagnostischen Indices des CRP ist das CRP einer der besten diagnostischen Laborparameter. In anderen Studien war das CRP der zuverlässigste aller unspezifischen Infektionsparameter [Adhikari 1986, Hindocha 1984]. Von Russell ist mittels ROC-Analyse gezeigt worden, dass das CRP als Marker für Infektionen der Leukozytenzahl und auch der I/T-Ratio eindeutig überlegen ist. Ein weiterer bedeutender Vorteil des CRP gegenüber Leukozyten und Differentialblutbild ist, dass es nicht von einer Steroid-Therapie beeinflusst wird [Luttkus 1993, Russell 1992].

Die meisten Studien sind sich darüber einig, dass die Bestimmung des CRP alleine in keinem Fall zur Infektionsdiagnostik beim Neugeborenen ausreichend ist. Insbesondere eine singuläre CRP-Bestimmung bringt keine ausreichende Information. Vielmehr sind, wenn das Kind klinisch auffällig geworden ist, serielle CRP-Bestimmungen innerhalb der nächsten 12 bis 24 Stunden nötig, um die Sensitivität des CRP zu steigern, aber solange kann mit der Therapie oft nicht gewartet werden.
Da also Sensitivität und Spezifität stark vom Zeitpunkt der Bestimmung im Krankheitsverlauf und auch von Lebensalter des Neugeborenen abhängig sind, ist es sehr wichtig, in zukünftigen prospektiven Studien exakt zu definieren, zu welchen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf die Messungen von CRP oder anderen Laborparametern durchgeführt werden sollen. Sonst ist ein Vergleich der Studiendaten nicht möglich [Da Silva 1995].

2.3 Leukozyten

In der Infektionsdiagnostik wird sowohl die Gesamt-Leukozytenzahl als auch die Zahl der Neutrophilen verwendet.

Bei einer Studie von Washburn an gesunden Neugeborenen zeigten sich Schwankungen der Leukozytenzahlen von 5000 Leukozyten/mm³ bis 24.000 Leukozyten/mm³ [Washburn 1935]. Dabei lagen 80 % der Leukozytenzahlen bei Werten zwischen 8000 und 16500/mm³. Andere Studien [Schelonka 1994] fanden Normwerte bei gesunden Neugeborenen in der vierten Lebensstunde im Mittel von 24.060 Leukozyten/mm³ (10. bis 90. Perzentile 16.200 bis 31.500 Leukozyten/mm³). Die meist verwendeten Normwerte liegen in einem Bereich von 5000-20.000 Leukozyten/mm³ [Fowlie 1998, Hickey 1997, Powell 1995]. In der Studie aus dem Jahr 2000 von Philip und Mills wurde der obere Grenzwert auf 30.000 Leukozyten/mm³ herauf gesetzt [Philip 2000].

Entsprechend diesen sehr unterschiedlichen Grenzwerten wird die Bedeutung der Leukozytenzahl in der Literatur kontrovers diskutiert. In einer Übersicht von Fowlie und Schmidt variiert die Sensitivität der Leukozyten in der Infektionsdiagnostik von 18 % bis 89 % und die Spezifität von 61 % bis 98 % [Fowlie 1998].

Es ist zu bedenken, dass auch das Blutbild von anderen Faktoren als einer Infektion beeinflusst werden kann. So spielt es eine Rolle, in welchem Lebensalter das Blut abgenommen wird [Manroe 1979, Schelonka 1994], ob das Blut kapillär, arteriell oder venös abgenommen wird und ob das Kind bei der Blutentnahme sehr unruhig ist [Christensen 1979]. Auch erhöhter Blutdruck der Mutter, periventrikuläre Blutungen, Asphyxie, Blutzuckerwerte, Bluterkrankungen, Pneumothorax und vieles mehr hat einen Einfluss auf die Anzahl der Leukozyten [Krediet 1992, Manroe 1979].

Am häufigsten wird als Grenzwert für Neutrophile die 1979 von Manroe et al. publizierte Studie zitiert [Manroe 1979]. Die nach Manroe et al. festgelegten Werte für Neutrophile haben ein Maximum in der 12. bis 24. Lebensstunde mit einer Spannweite von 7800/mm³ bis 14.500/mm³ (10. und 90. Perzentile). Dabei liegt die untere Normgrenze bei 1800/mm³ nach der Geburt und steigt dann auf 7200/mm³ bis zur 12. Lebensstunde an. Die Grenzwerte aus der Manroe Studie sind anhand der Messwerte von 108 Kindern festgelegt worden. Die 10. und 90. Perzentile wurde visuell und nicht mit Hilfe von statistischen Berechnungen festgelegt. Deshalb kritisiert Escobar diese Studie und jene Autoren, die sich kritiklos auf diese Studie beziehen [Escobar 1999].

Grundsätzlich wird der Leukopenie bzw. Neutropenie beim Neugeborenen eine größere diagnostische Bedeutung beigemessen als der Leukophilie bzw. Neutrophilie [Gerdes 1991, Gerdes 1994, Manroe 1979, Philip 1984]. Dabei ist im Anfangsstadium einer bakteriellen Infektion eher eine Leukozytose zu erwarten, die am Höhepunkt der Erkrankung in eine Leukopenie übergehen kann [Töllner 1982]. Nach den Untersuchungen von Squire et al. gehen schwere, mitunter tödlich verlaufende bakterielle Infektionen eher mit einer Neutropenie einher, wohingegen leichtere bakterielle Infektionen eher zu einer Neutrophilie führen [Squire 1979]. Allerdings hatten in der Studie von Squire 13 % der Kinder mit tödlich verlaufenden bakteriellen Infektionen völlig unauffällige Neutrophilen- und Leukozytenzahlen.

2.4 I/T-Ratio

Die I/T-Ratio - definiert als Anzahl der unreifen, stabkernigen neutrophilen Granulozyten (I=immature) dividiert durch die Gesamtzahl der neutrophilen Granulozyten (T=total) [Gerdes 1994, Manroe 1979, Mathers 1987, Philip 1980, Powell 1995] - ist ein anderer Laborparameter, der für die Infektionsdiagnostik herangezogen wird. Problematisch ist, dass z.T. verschiedene Definitionen sowohl für einen unreifen als auch für einen reifen neutrophilen Granulozyten verwendet werden. Manroe et al. und Manucha et al. haben in ihren Studien folgende Definition für einen stabkernigen Granulozyten verwendet: wenn der Zellkern um mehr als die Hälfte eingedellt, aber die Verbindung zwischen den beiden Kernhälften noch groß genug ist, zwei Ränder und Zellkernmaterial dazwischen deutlich zu erkennen, spricht man von einem stabkernigen Granulozyten [Manroe 1979, Manucha 2002]. Ein unreifer Granulozyt kann aber auch definiert werden als ein Granulozyt, bei dem der Nukleus um mehr als zehn Prozent eingeschnürt ist, aber der dünnste Teil des Nukleus nicht kleiner als 60 % der dicksten Stelle des Nukleus ist [Mathers 1987].

Die schwierige Differenzierung zwischen einem reifen und einem unreifen neutrophilen Granulozyten, die selbst erfahrenen Untersuchern Probleme bereiten kann und zum Teil stark von der subjektiven Meinung des Untersuchers abhängig ist, kann zu Fehlern in der Bestimmung der I/T-Ratio führen [Escobar 1999, Schelonka 1995].

Für die I/T-Ratio gelten verschiedene Grenzwerte. Häufig wird ein Grenzwert von über 0,2 [Fowlie 1998, Krediet 1992, Philip 1980, Philip 1984] oder auch über 0,3 [Philip 2000] verwendet. Nach den Untersuchungen von Manroe et al. liegt das Maximum der I/T-Ratio gesunder Neugeborener in den ersten 24 Lebensstunden bei 0,16 und fällt dann auf 0,13 ab [Manroe 1979].

Die Sensitivität der I/T-Ratio wird mit 13 % bis 90 % angegeben, die Spezifität mit 51 % bis 96 % [Fowlie 1998]. Krediet et al. kommt zu dem Ergebnis, dass die Messung der I/T-Ratio bei der Diagnostik einer neonatalen Sepsis nur geringe Bedeutung hat [Krediet 1992]. Auch in der Studie von Pourcyrous hatten nur 50 % der Neugeborenen mit Sepsis, d.h. mit positiver Blutkultur und klinischer Symptomatik, eine abnormale I/T-Ratio. Andere Autoren halten aufgrund der frühen und hohen Sensitivität die I/T-Ratio für ein großes Hilfsmittel in der Infektionsdiagnostik beim Neugeborenen [Mathers 1987, Rodwell 1988].

2.5 Thrombozyten

Verminderte Thrombozytenzahlen können eine Infektion beim Neugeborenen anzeigen. Eine bakterielle Infektion führt über Bakterien oder bakterielle Bestandteile zu einem direkten Effekt auf Thrombozyten und Gefäßendothelien, was eine erhöhte Aggregation und Adhäsion von Thrombozyten bewirkt [Powell 1995]. Eine andere mögliche Ursache für eine Thrombozytopenie ist die Zerstörung der Thrombozyten durch Immunmechanismen.

Dabei gilt eine Thrombozytopenie von weniger als 150.000 Thrombozyten/mm³ [Rodwell 1988, Squire 1979] oder weniger als 100.000 Thrombozyten/mm³ [Powell 1995, Töllner 1982] als pathologisch.

Die Thrombozytopenie ist mit einer Sensitivität von 10 % bis 60 % nicht sehr sensitiv und auch eher ein spätes Zeichen einer bakteriellen Infektion [Powell 1995, Töllner 1982].

2.6 Interleukine

Die Bildung der akute-Phase Proteine in Hepatozyten wird durch verschiedene Interleukine stimuliert [Hack 1989]. In der heutigen Infektionsdiagnostik ist das Interleukin-6 (IL-6) weit verbreitet. Es wird von Makrophagen und Monozyten sezerniert, aber auch von B- und T-Zellen, Fibroblasten, Keratinozyten und Endothelzellen [Buck 1994, Hack 1989]. Es induziert die Bildung von akute-Phase Proteinen in der Leber und wirkt als endogenes Pyrogen [Hack 1989, Kishimoto 1992]. Weitere Funktionen des IL-6 sind die Stimulation der Immunglobulinbildung und der T-Zell-Proliferation.

Der Vorteil der Interleukine gegenüber dem CRP in der Infektionsdiagnostik ist, dass sie bei einer Infektion im Blut früher ansteigen als das CRP. So ist z.B. IL-6 zu Beginn einer Infektion in den ersten zwölf Stunden sensitiver als das CRP. Es hat aber eine sehr kurze Halbwertszeit und kann nach 24 Stunden bereits wieder abfallen, obwohl die Infektion noch weiter besteht [Buck 1994, Messer 1996]. Nach 48 Stunden kann kein signifikanter Unterschied der IL-6-Werte zwischen infizierten und gesunden Neugeborenen gemessen werden [Chiesa 2003]. Ursache für den frühen Interleukin-Abfall im Blut ist die Bindung des IL-6 an Plasmaproteine, eine Speicherung in der

Leber und Zerstörung durch andere Zytokine. Wenn also die Blutentnahme zu spät erfolgt, besteht die Gefahr falsch negativer Ergebnisse. Deshalb könnte die Kombination von IL-6 und CRP eine große Hilfe in der Diagnostik von Infektionen beim Neugeborenen sein [Buck 1994, Doellner 1998, Messer 1996]. Um allerdings das IL-6 als Routineparameter im Stationsalltag einsetzen zu können, müssen noch weitere Untersuchungen und Studien stattfinden, um zuverlässige Grenzwerte zu definieren. Die bisher verwendeten Grenzwerte liegen zwischen 10 pg/m und 20 pg/ml oder in der Kombination mit einem CRP über 10 mg/l bei 50 pg/ml [Buck 1994, Doellner 1998, Dollner 2001]. Eine andere Studie ermittelte mittels ROC-Analyse ebenfalls einen Grenzwert von 50 pg/ml am zweiten postnatalen Tag [Panero 1997]. Chiesa et al. fanden Grenzwerte von 200 ng/l, 30 ng/l und 20 ng/l zum Zeitpunkt der Geburt, 24 und 48 Stunden postnatal [Chiesa 2003]. Geburtsbedingungen und Geburtsrisiken wie Geburtsdauer und Chorioamnionitis können mit erhöhten IL-6-Konzentrationen im Nabelschnurblut einhergehen, auch ohne Infektion des Neugeborenen [Chiesa 2003].

2.7 Blutkultur

Eine positive Blutkultur gilt nach wie vor als Goldstandard in der Infektionsdiagnostik. In den meisten Studien ist eine positive Blutkultur einer der Beweise für eine Sepsis [Benitz 1998, Berger 1995, Buck 1994, Chan 1997, Doellner 1998, Fowlie 1998, Krediet 1992, Mathers 1987, Messer 1996, Pourcyrous 1993, Philip 1980, Rodwell 1988, Tegtmeyer 1992, Töllner 1982].
Dabei sind Blutkulturen bei Pneumonie und Meningitis in bis zu 50 % der Fälle negativ [Gerdes 1991, Gerdes 1994, Pourcyrous 1993, Wiswell 1995]. Sogar bei 18 % der Neugeborenen, die nachweislich an einer bakteriellen Infektion starben, waren die Blutkulturen unmittelbar vor ihrem Tod negativ [Squire 1979].

Nachteile der Blutkulturen sind die langen Inkubationszeiten, in der Regel 48 Stunden (24 bis 72 Stunden), die nötig sind, um sicher alle positiven Blutkulturen zu erfassen [Kaftan 1998, Klein 1995]. Auch sind häufig mehrere Blutkulturen nötig, um einen Keim nachzuweisen. Ein weiterer Nachteil ist die Möglichkeit der Verunreinigung, wobei es sich meist um Keime der natürlichen Hautflora wie z.B. koagulase-negative

Staphylokokken, nicht-hämolysierende Streptokokken, Bacillus Spezies oder Diphteroide handelt [Klein 1995]. Das Bakterienwachstum in der Blutkultur ist abhängig von der Art des Bakteriums [Kaftan 1998]. Auch die Wachstumsbedingungen und die Menge des Blutes spielen eine Rolle. Das Bakterienwachstum in vitro kann außerdem durch eine antibiotische Therapie der Mutter unter der Geburt gestört werden [Kaftan 1998, Philip 2000, Rodwell 1988, Wiswell 1995].
Zur frühen Diagnostik von Infektionen und zur Entscheidung, ob antibiotisch behandelt werden muss, ist die Blutkultur nicht geeignet.

2.8 Abstriche

Bei der Verwendung von Abstrichen zur Infektionsdiagnostik gibt es kein standardisiertes Vorgehen. Jede Klinik hat ihre eigenen Vorgehensweisen und bestimmt die ihrer Meinung nach aussagekräftigen Abstriche. Zur Verfügung stehen die Aspiration von Magensaft oder Trachealsekret, Nasen-, Augen-, Ohr-, Haut- und Plazentaabstriche, Nabelabstriche bei schmierigem Nabel sowie Urin- und Stuhluntersuchungen.
Der Nutzen von Abstrichen in der Infektionsdiagnostik ist fraglich. Es wird berichtet, dass in 98 % der Fälle das Ergebnis der Abstriche - ob positiv oder negativ - die Entscheidung des Arztes zur antibiotischen Therapie nicht beeinflusst [Zuerlein 1990]. Auch die Zahl der durchgeführten Abstriche kann stark reduziert werden, ohne dass sich das Risiko, eine Infektion zu übersehen, signifikant erhöht [Dobson 1992]. So könnte beispielsweise ein Ohr- und ein Rachenabstrich ausreichen.
Wie auch bei der Blutkultur besteht bei Abstrichen die Möglichkeit der Verunreinigung durch das medizinische Personal oder durch Keime der Hautflora. Auch die Verzögerung der Verfügbarkeit der Ergebnisse, bedingt durch die Inkubationszeit, ist ein Nachteil. Untersuchungen zeigen, dass Abstriche geringe Bedeutung in der Infektionsdiagnostik haben [Dobson 1992, Zuerlein 1990]. Ihr Nutzen liegt eher darin, die Wahl des Antibiotikums entsprechend dem Untersuchungsergebnis zu modifizieren.

2.9 Risikofaktoren

Es gibt mehrere Faktoren, die das Risiko für eine Infektion des Neugeborenen erhöhen können. Dazu gehört ein Blasensprung über 18 Stunden vor der Geburt, Fieber der Mutter höher als 38°C rektal unter der Geburt, Frühgeburtlichkeit mit weniger als 37 Schwangerschaftswochen, männliches Geschlecht und ein 5-Minuten Apgar unter sechs Punkten [Ainbender 1982, Berger 1995, Gerdes 1994, Pourcyrous 1993, Powell 1995, St Geme 1984]. In der Studie von Ladfors et al. waren zusätzlich Geburt durch Kaiserschnitt und Einleitung der Geburt signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer Infektion des Neugeborenen [Ladfors 1998].

Nach den Untersuchungen von St. Geme et al. steigt das Risiko einer Infektion bei der Kombination von mehreren Risikofaktoren überproportional an [St Geme 1984]. So liegt das Risiko einer Infektion bei Blasensprung über 18 bis 24 Stunden bei ca. 1 %. Kommt zusätzlich noch Amnionitis, männliches Geschlecht oder Frühgeburtlichkeit als ein weiterer Risikofaktor hinzu, steigt das Risiko einer Infektion bereits auf das 4 bis 11-fache an. Beim Vorliegen aller vier Risikofaktoren ist das Risiko 30-fach erhöht. Nach Gerdes sollte ein Kind mit sehr hohem Risiko, also beispielsweise ein Frühgeborenes, dessen Mutter mit Streptokokken der Gruppe B (GBS) kolonisiert ist, bis zum Eintreffen einer negativen Blutkultur antibiotisch behandelt werden, auch wenn es asymptomatisch ist [Gerdes 1994]. Kinder mit niedrigem Risiko, z.B. nur Blasensprung über 18 Stunden, sollten untersucht und beobachtet werden. Bei Kindern mit mittlerem Risiko, beispielsweise GBS-Kolonisierung der Mutter und mütterliches Fieber, sei das Vorgehen abhängig von der Risikobereitschaft des Arztes [Gerdes 1991, Gerdes 1994].

3 Fragestellung

Es gibt nach wie vor keinen Test und keinen klinischen Parameter, der alleine eine Infektion sicher belegen oder ausschließen kann. Obwohl die vorhandenen klinischen Parameter und Laborparameter unspezifisch sind, werden sie verwendet und durch sie antibiotische Behandlungen begründet.

Die Bedeutung der vorhandenen Laborparameter, mikrobiologischen Untersuchungen und der klinischen Symptomatik in der Diagnostik der early onset Sepsis bei Reifgeborenen soll in der vorliegenden Studie retrospektiv anhand eines Geburtenjahrganges beurteilt werden. Ebenso soll der Einfluss der Risikofaktoren, denen die Kinder vor oder während der Geburt ausgesetzt sind, bei der Entstehung von Infektionen dargestellt werden. Da Reife und Lebensalter des Neugeborenen entscheidend für die Diagnose und den Verlauf einer Infektion sind, wurden nur reife Neugeborene in der ersten Lebenswoche in die Studie aufgenommen.

Die Studie wurde mit folgenden Fragestellungen durchgeführt:

1. Wo liegen die Grenzen und Vorteile des CRP in der Diagnostik und bei der Indikation zur antibiotischen Therapie der early onset Sepsis bei reifen Neugeborenen?
2. Wie bedeutend ist die klinische Symptomatik? Welches Symptom ist besonders wichtig bzw. häufig?
3. Welche Rolle spielen Risikofaktoren bei der Entstehung der early onset Sepsis beim reifen Neugeborenen?
4. Muss jedes reife Neugeborene mit pathologischem CRP, auffälliger Klinik oder Risikofaktoren in den ersten drei Lebenstagen antibiotisch behandelt werden?

4 Material und Methodik

In der Neonatologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in der 1. Universitätsfrauenklinik München wurde 1996 prospektiv, entsprechend dem zu dieser Zeit üblichen Regime, ein Procedere festgelegt, wonach die Neugeborenen unter kontinuierlicher Monitorüberwachung und engmaschiger klinischer Untersuchung nur antibiotisch behandelt werden sollten, wenn durch entsprechende klinische Symptomatik der Verdacht auf eine Infektion bestand, nicht jedoch ab einem festgelegten CRP-Grenzwert oder nur aufgrund von Risikofaktoren.

Aus diesem Jahrgang wurden alle Akten durchgesehen und die Akten derjenigen Kinder retrospektiv analysiert, bei denen entweder ein Blasensprung von mindestens 12 Stunden vorlag oder mindestens eine CRP-Bestimmung innerhalb der ersten sieben Lebenstage durchgeführt wurde. Primär ausgeschlossen wurden Frühgeborene, Hausgeburten und externe Geburten. Sekundär ausgeschlossen wurden Kinder, deren Akten fehlten oder in Bezug auf wichtige Daten nicht vollständig waren. Die Daten wurden aus den auf Mikrofiche verfilmten Akten erhoben. Analysiert wurde entsprechend dem Prinzip intend-to-treat, d.h. antibiotisch behandelte versus unbehandelte Kinder unabhängig von der Einhaltung der vorgegebenen Therapieindikation.

Erfasst wurden Gründe für antibiotische Behandlungen, Daten zu Schwangerschafts- und Geburtsverlauf und Risikofaktoren. Daten zum klinischen Verlauf, Laborwerte und die klinische Symptomatik wurden bis zum Entlassungstag, maximal bis zum siebten Lebenstag verfolgt. Den Lebenstagen wurden Kalendertage zugrunde gelegt.

Die Datenauswertung erfolgte mit den Computerprogrammen Excel 2000 und MedCalc PC. In den Diagrammen wurden Median-Werte dargestellt, sofern die Werte keiner Normalverteilung folgten. Die 95. Perzentile wurde aus dem Mittelwert plus zwei Standardabweichungen berechnet. Auf die Berechnung von Signifikanzen wurde wegen der retrospektiven Fragestellung und der multiplen Testung verzichtet, da sich aus diesen Berechnungen keine zusätzlichen Erkenntnisse gewinnen lassen.

5 Ergebnisse

5.1 Beschreibung der Studienpopulation

In der 1. Universitätsfrauenklinik in München wurden 1996 insgesamt 1767 Kinder geboren. Von 1532 reif geborenen Kindern erfüllten 691 die Studienkriterien, d.h. sie hatten mindestens eine CRP Bestimmung innerhalb der ersten sieben Lebenstage (LT) (n=683) oder einen vorzeitigen Blasensprung von mindestens zwölf Stunden (n= 246) (Tabelle 1).

	Anzahl der Kinder
Geburten in der 1.Universitätsfrauenklinik 1996	1767
Frühgeburtlichkeit mit weniger als 37 SSW	219
IUFT	14
RG mit Blasensprung <12 Stunden und ohne CRP-Bestimmung	841
Fehlende Akten oder Daten	2
Studienkinder	**691**
mit CRP-Bestimmung	*683*
mit Blasensprung ≥ 12 Stunden	*246*

Tabelle 1: Studienpopulation
(SSW=Schwangerschaftswoche; RG=Reifgeborene; IUFT=intrauteriner Fruchttod)

Das mittlere Gestationsalter der Studienkinder lag bei 39,9 ± 1,3 Schwangerschaftswochen. Das mittlere Geburtsgewicht betrug 3443 g ± 486 g. 62 der Studienkinder waren hypotroph (SGA) mit einem Geburtsgewicht unter der zehnten Perzentile. Die medianen Werte für den 1/5/10 Minuten Apgar lagen bei 9/10/10 Punkten. Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 6 Tage (Spannweite 1 bis 42 Tage).

Die Gruppe der 691 Studienkinder bestand aus 309 weiblichen und 382 männlichen Neugeborenen. Männliche und weibliche Neugeborene zeigten keine Unterschiede bezüglich des Gestationsalters, der Geburtsbedingungen, der Apgar-Werte und der mütterlichen Risikofaktoren (Tabelle 2 und Anhang Tabelle 13).

	Männlich		**Weiblich**	
Anzahl [n *%*]	382	*55,3*	309	*44,7*
Antibiotische Behandlung [n *%*]	33	*8,6*	13	*4,2*
Klinisch auffällig [n *%*]	104	*27*	52	*17*
Geburtsgewicht [g] [M *R*]	3500	*2050 - 5350*	3350	*2050 - 4710*
Gestationsalter [SSW] [M *R*]	39,9	*37-42,6*	40,1	*37-42,3*
Geburtsdauer [h] [M *R*]	6	*1-21,5*	6	*1-45*
Dauer der Pressperiode [min] [M *R*]	15	*2-80*	15	*2-60*
Blasensprung [h] [M *R*]	20	*9-78*	19	*10,5-72*
Fruchtwasser grün [n *%*]	83	*21,7*	84	*27,2*
Apgar 1/5/10 Min [M]	9/10/10		9/10/10	
1.Para [n *%*]	224	*58,6*	180	*58,3*
Geburtsmodus vaginal [n *%*]	237	*62,0*	203	*65,7*
Mütterliche Antibiose [n *%*]	21	*5,5*	13	*4,2*
Mütterliches Fieber ≥38°C [n *%*]	8	*2,1*	6	*1,9*
Mütterliches CRP ≥20 mg/l [n *%*]	30	*7,9*	20	*6,5*
Mütterliche Leukozytose >15.000/µl [n *%*]	27	*7,1*	23	*7,4*

Tabelle 2: Männliche und weibliche Neugeborene – Antibiose, Klinik, Geburtsbedingungen und Risikofaktoren

Dargestellt sind Anzahl (n) und Prozent (%) oder Median (M) mit Streubreite (R).

Von den 691 Studienkindern wurden insgesamt 46 Kinder antibiotisch behandelt. Das entspricht 6,7 % der Studienkinder bzw. 3 % aller Reifgeborenen, die 1996 in der 1.Universitätsfrauenklinik in München zur Welt kamen. Es wurden doppelt so viele männliche (8,6 %) wie weibliche Neugeborene antibiotisch behandelt (4,2 %) (Tabelle 2).

Die antibiotische Therapie wurde zwischen dem ersten und dritten Lebenstag begonnen: bei 24 Kindern am ersten Lebenstag, bei 17 am zweiten und bei 5 Kindern am dritten Lebenstag. Es handelte sich demnach ausschließlich um early-onset-Infektionen. Eine Infektion mit einem Therapiebeginn zwischen dem dritten und siebten Lebenstag kam in der Studienpopulation nicht vor.

Entgegen dem vorgegebenen Standard wurden zwei Kinder nur aufgrund eines erhöhten CRP (54 mg/l und 70 mg/l) und vier Kinder nur aufgrund von Risikofaktoren antibiotisch behandelt (Tabelle 3). Diese Risikofaktoren waren präpartales Fieber, CRP-Anstieg der Mutter oder ein vorzeitiger Blasensprung. Bei diesen vier Kindern waren sowohl die Klinik als auch die CRP-Werte völlig unauffällig.

Antibiotische Behandlung	insgesamt	46	Kinder
davon wegen	Risikofaktoren	4	Kinder
	erhöhtem CRP	2	Kinder
	Klinik	33	Kinder
	Klinik und CRP	7	Kinder

Tabelle 3: Gründe für die antibiotische Behandlung

Aufgelistet sind die von den behandelnden Ärzten in den Akten angegebenen Gründe für die antibiotische Behandlung.

5.2 Klinik

5.2.1 Klinische Symptome

Bei den 691 Studienkindern waren Petechien das häufigste klinische Symptom (Tabelle 4). Insgesamt hatten fast 30 % der Studienkinder Petechien. Fast ebenso häufig waren Temperaturunregelmäßigkeiten (bei 28 % aller Studienkinder). Weitere häufige klinische Symptome aller Studienkinder waren Marmorierung (22 %), Tachydyspnoe (21 %), verlängerte Rekapillarisierungszeit (20 %) und Tachykardie (17 %).
Dabei waren von Temperaturunregelmäßigkeiten, verlängerter Rekapillarisierungszeit und Tachydyspnoe mehr männliche als weibliche Neugeborenen betroffen (Anhang Tabelle 14, Anhang Tabelle 15). Bei den anderen klinischen Symptomen waren keine deutlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede zu erkennen.

Die häufigsten klinischen Symptome der 46 antibiotisch behandelten Kinder waren in 76 % der Fälle Tachydyspnoe (Tabelle 4). Die Hälfte der Kinder, die antibiotisch behandelt wurden, hatten Temperaturunregelmäßigkeiten oder eine verlängerte Rekapillarisierungszeit.
Mehr als zehnmal häufiger bei den antibiotisch behandelten im Vergleich zu den unbehandelten Kindern waren nur sechs klinische Symptome: Intubation, schrilles Schreien, Apathie, Berührungsempfindlichkeit, Hypotonie und Erbrechen. Symptome einer eingeschränkten Kreislauffunktion waren nur etwa zwei- bis fünfmal häufiger bei den antibiotisch behandelten Kindern, verglichen mit den unbehandelten Kindern, ebenso Tachydyspnoe oder Nasenflügeln. Bei den häufigen klinischen Symptomen Munddreieck, Tachykardie und Petechien gab es keine Unterschiede zwischen antibiotisch behandelten und unbehandelten Kindern.

Klinische Symptome	Gesamt		behandelt		unbehandelt		Ratio beh./ unbeh.
	n	***%***	**n**	***%***	**n**	***%***	
Kreislauf							
verlängerte Rekapillarisierung	139	*20,1*	23	*50,0*	116	*18,0*	**2,8**
graues Hautkolorit	72	*10,4*	20	*43,5*	52	*8,1*	**5,4**
Marmorierung	153	*22,1*	21	*45,7*	132	*20,5*	**2,2**
Munddreieck	23	*3,3*	2	*4,3*	21	*3,3*	**1,3**
Tachykardie	114	*16,5*	8	*17,4*	106	*16,4*	**1,1**
kühle/kalte Extremitäten	7	*1,0*	2	*4,3*	5	*0,8*	**5,6**
Temperaturunregelmäßigkeiten	192	*27,8*	24	*52,2*	168	*26,0*	**2,0**
Lunge							
Tachydyspnoe	143	*20,7*	35	*76,1*	108	*16,7*	**4,5**
Nasenflügeln	54	*7,8*	10	*21,7*	44	*6,8*	**3,2**
Sättigungsabfälle/O_2-Bedarf	86	*12,4*	18	*39,1*	68	*10,5*	**3,7**
Intubation	6	*0,9*	6	*13,0*	0	*0,0*	
ABC							
Apnoen	18	*2,6*	4	*8,7*	14	*2,2*	**4,0**
Bradykardie	44	*6,4*	8	*17,4*	36	*5,6*	**3,1**
Zyanose	25	*3,6*	7	*15,2*	18	*2,8*	**5,5**
Neurologie							
Trinkschwäche/Apathie	30	*4,3*	14	*30,4*	16	*2,5*	**12,3**
Hyperexzitabilität	8	*1,2*	2	*4,3*	6	*0,9*	**4,7**
schrilles Schreien	5	*0,7*	3	*6,5*	2	*0,3*	**21,0**
Berührungsempfindlichkeit	2	*0,3*	1	*2,2*	1	*0,2*	**14,0**
Hypotonie/schlapp	21	*3,0*	11	*23,9*	10	*1,6*	**15,4**
Petechien	200	*28,9*	11	*23,9*	189	*29,3*	**0,8**
GIT							
Erbrechen	10	*1,4*	5	*10,9*	5	*0,8*	**14,0**
aufgeblähtes Abdomen	12	*1,7*	2	*4,3*	10	*1,6*	**2,8**
übelriechende/spritzende Stühle	1	*0,1*	0	*0,0*	1	*0,2*	**0,0**

Tabelle 4: Häufigkeiten klinischer Symptome

Dargestellt sind die Häufigkeiten der einzelnen klinischen Symptome bei allen Studienkindern, den 46 antibiotisch behandelten und den 645 unbehandelten Kindern in absoluten Zahlen (n), Prozent (*%*) und das Verhältnis der Symptomhäufigkeit von behandelten zu unbehandelten Kindern.

5.2.2 Klinischer Score

Zur besseren Auswertung der klinischen Symptomatik wurde retrospektiv durch Gruppierung der oben genannten einzelnen klinischen Symptome ein klinischer Score erstellt (Tabelle 5). In den Score wurden klinisch häufige bzw. nach der klinischen Erfahrung relevante Symptome aufgenommen und gruppiert in Lungen-, Kreislauf- und neurologische Symptomatik. Zusätzlich gab es eine Gruppe der zentralen ABC`s, bestehend aus den klinischen Symptomen Apnoe, Bradykardie und Cyanose.

Petechien, Munddreieck, Tachykardie, sowie gastrointestinale Symptome wurden nicht in den Score aufgenommen, da sie entweder nur selten vorkamen oder bei gesunden und kranken Kindern etwa gleichhäufig waren. Kalte Extremitäten als Symptom wurde im Score nicht berücksichtigt, da es sich um ein sehr subjektives Symptom handelt, das zusätzlich stark davon abhängig ist, wie lange das Kind schon ausgezogen war, bevor es vom Arzt untersucht wurde.

Der verwendete Score wurde willkürlich festgelegt mit einer maximalen Punktzahl von acht Punkten. Ein Kind wurde als klinisch auffällig beurteilt ab einer Punktzahl von mindestens zwei Punkten an einem beliebigen Lebenstag.

Klinischer Score

Lungensymptomatik:

- Tachydyspnoe oder Nasenflügeln
- Sauerstoffbedarf über 24 Stunden nach Geburt
- Intubation oder Rachentubus

Kreislaufsymptomatik:

- Verlängerte Rekapillarisierung
- Graues Hautkolorit
- Temperaturunregelmäßigkeiten

ABC:

- Apnoen, Bradykardie oder Cyanose

Neurologische Symptomatik:

- Trinkschwäche, Apathie, Hyperexzitabilität, schrilles Schreien, Berührungsempfindlichkeit oder Hypotonie

Tabelle 5: Klinischer Score

Klinisch auffällig nach dem Score mit mindestens zwei Punkten an einem Lebenstag waren 156 Kinder (23 % der Studienkinder). In den ersten vier Lebenstagen waren deutlich mehr männliche als weibliche Neugeborene nach dem Score klinisch auffällig (27 % versus 17 %, Abbildung 1, Anhang Tabelle 25). Auch wenn man die durchschnittliche Zahl an Score-Punkten betrachtet, waren die Werte der männlichen Neugeborenen in den ersten Lebenstagen deutlich höher als die Werte der weiblichen (Anhang Abbildung 28). Am ersten Lebenstag hatte ein männliches Neugeborenes durchschnittlich 0,6 Score-Punkte, wohingegen ein weibliches Neugeborenes 0,4 Score Punkte hatte.

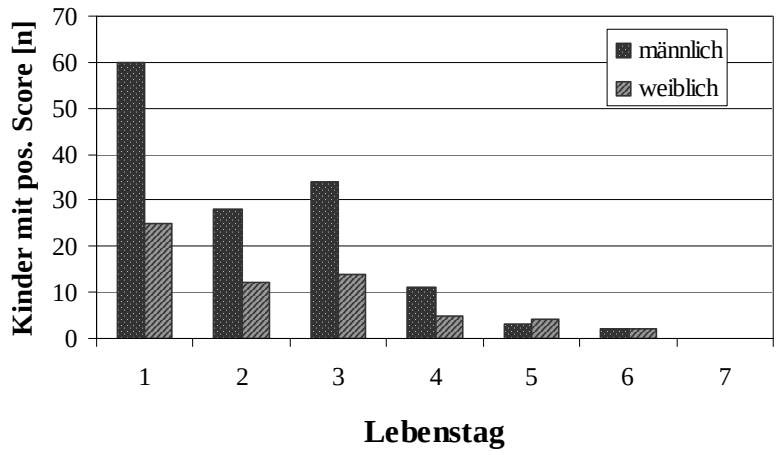


Abbildung 1: Klinischer Score und Geschlecht.

Dargestellt ist die Anzahl (n) der nach dem Score (≥2 Punkte) klinisch auffälligen männlichen und weiblichen Neugeborenen in der ersten Lebenswoche.

Die SGA-Kinder waren im Vergleich zum Gesamtkollektiv nach dem Score häufiger klinisch auffällig (31 % versus 23 %). Kinder mit einer perinatalen Asphyxie, d.h. einem 5-Minuten Apgar-Wert unter sieben, waren alle nach dem Score klinisch auffällig. Eindeutig war auch ein Anstieg der Häufigkeit an klinisch auffälligen Kindern bei Geburtskomplikationen: bei einer normalen vaginalen Entbindung waren 19 % der Kinder nach dem Score klinisch auffällig, bei einer Kaiserschnittentbindung waren es um 30 %, bei einer Notsektio 40 %. Eine längere Geburtsdauer hingegen ging nicht mit einer erhöhten Anzahl klinisch auffälliger Kinder einher (Anhang Tabelle 25).

5.2.3 Klinischer Score und Antibiose

Die antibiotisch behandelten Kinder erreichten deutlich höhere Score-Punkte als die unbehandelten Kinder (Abbildung 2).

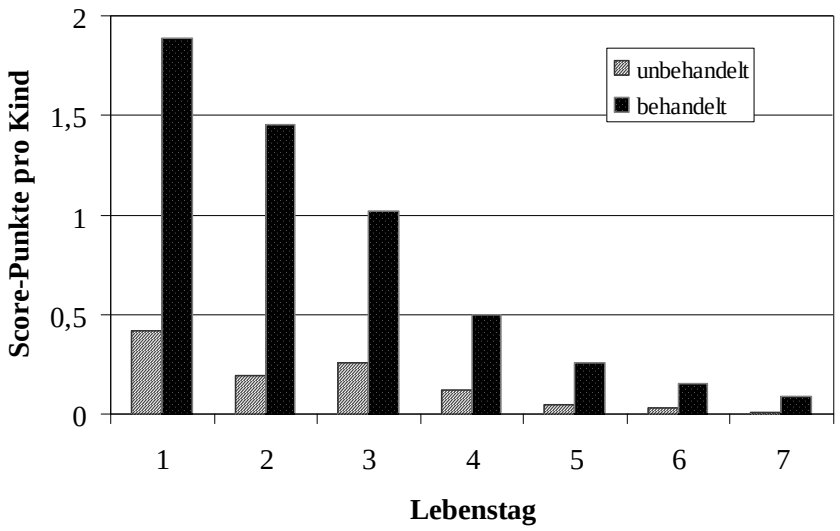


Abbildung 2: Verteilung der Score-Punkte

Dargestellt sind die durchschnittlichen Score-Punkte von 46 antibiotisch behandelten und 645 unbehandelten Neugeborenen in der ersten Lebenswoche.

Von den 46 antibiotisch behandelten Kindern wurden 39 durch den Score erfasst. Unter den sieben antibiotisch behandelten Kindern, die vom Score nicht erfasst wurden, waren die vier Kinder, die nur wegen anamnestischer Risikofaktoren behandelt wurden sowie die zwei Kinder, die nur aufgrund der CRP-Werte (54 mg/l und 70 mg/l) behandelt wurden. Das siebte Kind wurde wegen einer Kombination aus Klinik und CRP (54 mg/l) behandelt, wobei die Klinik mit Tachydyspnoe, Nasenflügeln und Petechien nur einen Score-Punkt ergab. Somit lag die Sensitivität des Scores bei 85 %. Bei korrekt indizierter antibiotischer Behandlung, d.h. keiner antibiotischen Behandlung nur aufgrund von Risikofaktoren oder CRP-Werten, lag die Sensitivität bei 98 %. Davon ausgehend, dass die meisten Kinder, die die Studienkriterien nicht erfüllten, klinisch unauffällig waren - da sonst sicher mindestens eine CRP-Bestimmung durchgeführt worden wäre - lag die Spezifität des Scores bei über 90 %.

Am Tag vor Beginn der Antibiose waren 33 % der antibiotisch behandelten Kinder klinisch unauffällig, d.h. sie hatten im Score keinen oder einen Punkt (Abbildung 3). Allerdings erhielten 24 Kinder bereits am ersten Lebenstag Antibiotika, so dass nur für 22 Kinder ein Vorwert existiert (Anhang Abbildung 29). Am Tag 0, dem Beginn der antibiotischen Behandlung, ist eine deutliche Verschiebung hin zu höheren Score Punkten zwischen zwei und vier Punkten zu sehen: 74 % der Kinder hatten einen Score größer oder gleich 2 Punkte. Am Tag danach besserten sich die Kinder klinisch; 76 % der Kinder hatten wieder niedrige Score-Punkte von null und eins. Ein Drittel der Kinder zeigte keine Verbesserung der klinischen Symptomatik nach Beginn der antibiotischen Behandlung.

Unter den 40 Kindern, die entsprechend den Studienkriterien behandelt wurden, war lediglich ein Kind, das eine CRP-Erhöhung (CRP 66 mg/l) zeigte bevor es am folgenden Tag klinisch auffällig wurde. Alle anderen Kindern waren erst klinisch auffällig und hatten am selben Tag bzw. erst am nächsten Tag erhöhte CRP-Werte.

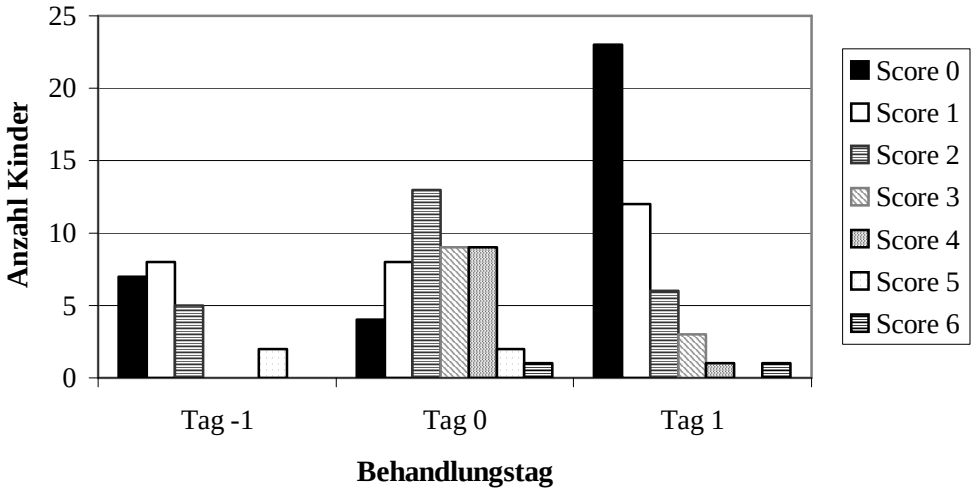


Abbildung 3: Klinischer Score und Antibiose

Dargestellt ist die Anzahl [n] der Kinder mit den jeweiligen Score-Punkten am Tag vor Beginn der antibiotischen Therapie (Tag -1), zu Beginn der antibiotischen Therapie (Tag 0) und am Tag nach Beginn der Antibiose (Tag 1). Score-Punkte über sechs kamen nicht vor.

5.3 Labor

5.3.1 CRP

Bei den 683 Kindern mit mindestens einer CRP-Bestimmung innerhalb der ersten sieben Lebenstage wurden insgesamt 1933 CRP-Bestimmungen durchgeführt (im Median drei CRP-Bestimmungen pro Kind). Dabei wurden am ersten Lebenstag 451, am zweiten Lebenstag 241, am dritten Lebenstag 445, am vierten Lebenstag 335, am fünften Lebenstag 259, am sechsten Lebenstag 141 und am siebten Lebenstag 61 CRP-Bestimmungen durchgeführt.

5.3.1.1 CRP-Verlauf aller Studienkinder

Der mediane CRP-Wert aller Studienkinder war am ersten Lebenstag kleiner 5 mg/l, stieg dann an bis zu einem Maximum von 9 mg/l am dritten und vierten Lebenstag.

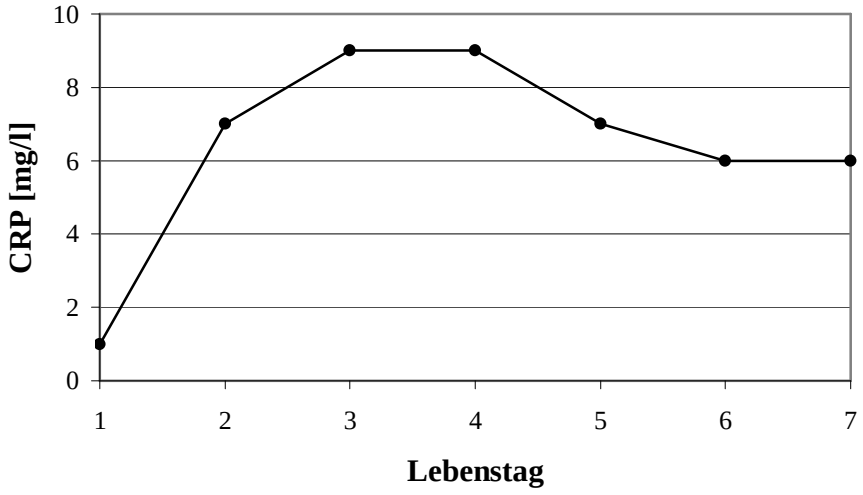


Abbildung 4: CRP-Verlauf aller Studienkinder

Dargestellt sind die medianen CRP-Werte aller 691 Studienkinder in der ersten Lebenswoche.

5.3.1.2 CRP-Verlauf und Geschlecht

Der CRP-Verlauf von männlichen und weiblichen Neugeborenen war vom ersten bis zum sechsten Lebenstag sehr ähnlich.

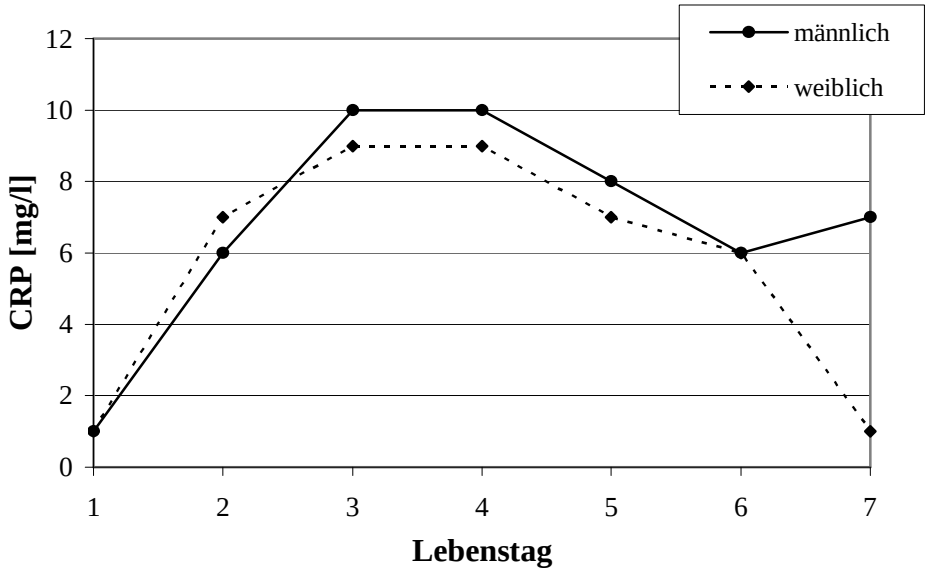


Abbildung 5: CRP-Verlauf und Geschlecht

Dargestellt sind die medianen CRP-Werte der 382 männlichen und 309 weiblichen Neugeborenen. Am siebten Lebenstag wird der Median nur noch von 43 männlichen und 18 weiblichen Neugeborenen gebildet.

5.3.1.3 CRP-Verlauf und SGA

Der CRP-Verlauf der 62 hypotrophen Neugeborenen (SGA) war etwas niedriger als der CRP-Verlauf des Gesamtkollektivs. Drei Prozent der SGA-Neugeborenen wurden antibiotisch behandelt (Anhang Tabelle 25).

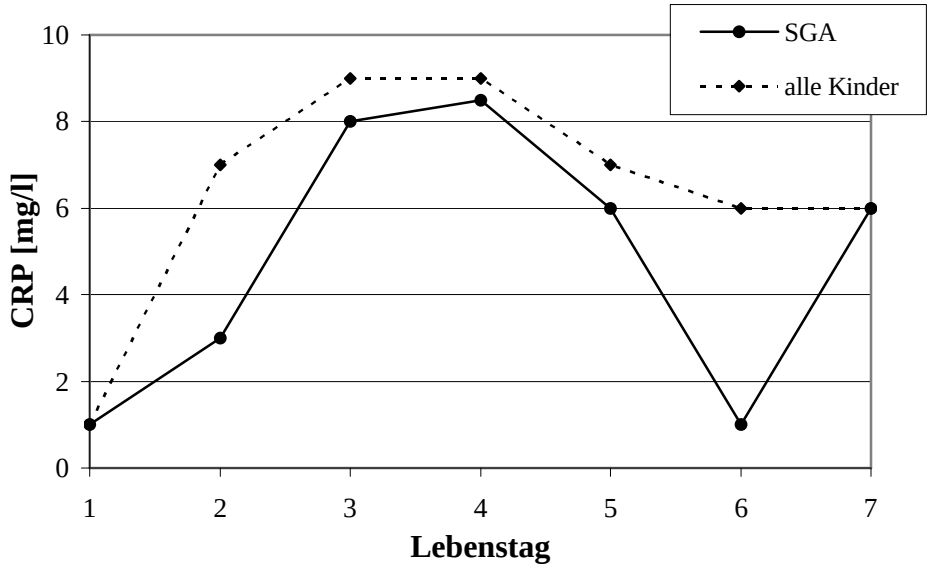


Abbildung 6: CRP-Verlauf und SGA-Neugeborene

Dargestellt sind der mediane CRP-Verlauf der 62 Studienkinder, die ein Geburtsgewicht unter der 10ten Perzentile (SGA) hatten, und der mediane CRP-Verlauf aller Studienkinder. Am sechsten Lebenstag berechnet sich der mediane CRP-Wert der SGA-Neugeborenen aus acht CRP-Werten, am siebten Lebenstag aus sieben Werten.

5.3.1.4 CRP am ersten Lebenstag

425 Kinder hatten am ersten Lebenstag ein CRP unter 10 mg/l; von ihnen wurden 8 % antibiotisch behandelt (Tabelle 6). 26 Kinder (4 %) hatten am ersten Lebenstag ein CRP größer oder gleich 10 mg/l; davon wurden 3 (12 %) antibiotisch behandelt.

Am ersten Lebenstag hatten 72 % der antibiotisch behandelten Kinder ein CRP unter 10 mg/l. Bei 22 % der antibiotisch behandelten Kindern wurde am ersten Lebenstag keine CRP-Bestimmung durchgeführt.

	gesamt (n=691)		**behandelt (n=46)**		**unbehandelt (n=645)**	
CRP am 1.LT	**n**	*(%)*	**n**	*(% von behandelt)*	**n**	*(% von unbehandelt)*
<10 mg/l	425	*(62)*	33	*(72)*	392	*(61)*
≤10 mg/l	429	*(62)*	34	*(74)*	395	*(61)*
≥10 mg/l	26	*(4)*	3	*(7)*	23	*(4)*
>10 mg/l	22	*(3)*	2	*(4)*	20	*(3)*
≥20 mg/l	13	*(2)*	2	*(4)*	11	*(2)*
nicht bestimmt	240	*(35)*	10	*(22)*	230	*(36)*

Tabelle 6: CRP-Werte am ersten Lebenstag

Dargestellt sind Anzahl (n) und Prozent (%) der Studienkinder mit einem CRP von <10 mg/l, ≤10 mg/l, ≥10 mg/l, >10 mg/l bzw. ≥20 mg/l am ersten Lebenstag und deren Verteilung in antibiotisch behandelte und unbehandelte Kinder.

Risikofaktoren wie präpartales mütterliches Fieber und präpartal erhöhtes CRP der Mutter gingen in etwa 11 % der Fälle mit einem erhöhten CRP (CRP ≥10 mg/l) am ersten Lebenstag einher. Grünes Fruchtwasser als Risikofaktor war nicht häufiger vorhanden bei den Kindern mit einer CRP-Erhöhung am ersten Lebenstag im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Präpartale antibiotische Behandlung der Mutter ging im Vergleich zum Gesamtkollektiv mit einer geringfügig höheren Anzahl an CRP-Erhöhungen am ersten Lebenstag einher (5 % versus 4 %) (Anhang Tabelle 25).

5.3.1.5 CRP-Verlauf in der ersten Lebenswoche

Am ersten Lebenstag hatten nur vier Prozent der unbehandelten Kinder CRP-Werte ≥10 mg/l (Abbildung 7). Am zweiten Lebenstag hatten über 30 %, am dritten und vierten Lebenstag fast 50 % der unbehandelten Kinder CRP-Werte ≥10 mg/l. Bei den antibiotisch behandelten Kindern hatten am ersten Lebenstag 7 %, am dritten Lebenstag mehr als 70 % ein CRP ≥10 mg/l.

Ein CRP über 20 mg/l hatten am zweiten und dritten Lebenstag 20 % aller Studienkinder (Anhang Abbildung 30).

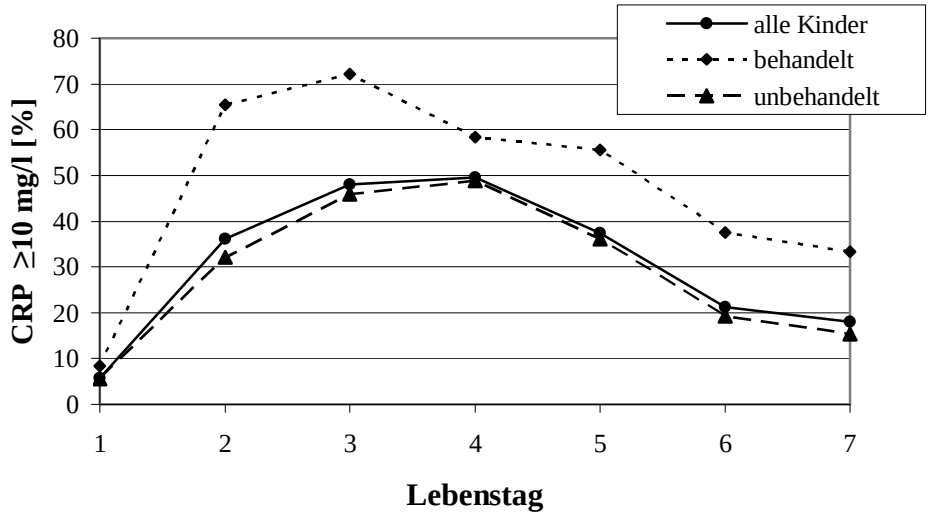


Abbildung 7: Anteil erhöhter CRP-Werte ≥10 mg/l

Dargestellt ist der prozentuale Anteil von CRP-Werten ≥10 mg/l bei den antibiotisch behandelten und unbehandelten Kindern in der ersten Lebenswoche.

5.3.1.6 CRP-Verlauf der unbehandelten Kinder

Der CRP-Verlauf der unbehandelten Kinder entsprach dem CRP-Verlauf aller Studienkinder (Abbildung 8). Betrachtet man die 95. Perzentile der unbehandelten Kinder, zeigten sich deutlich erhöhte Werte von 39 mg/l am zweiten und 37 mg/l am dritten Lebenstag. Dabei wurden am zweiten Lebenstag maximale CRP-Werte bis zu 109 mg/l, am dritten Lebenstag bis zu 81 mg/l gemessen.

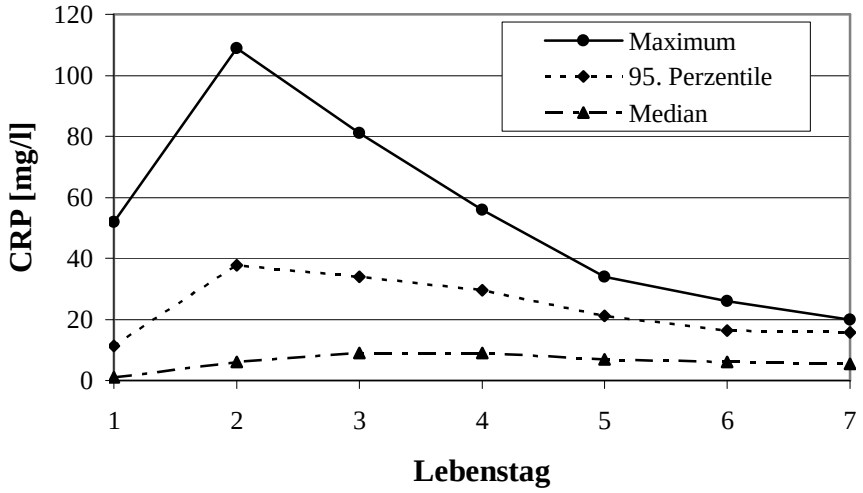


Abbildung 8: CRP-Verlauf der unbehandelten Kinder

Dargestellt sind die medianen CRP-Werte, die 95. Perzentile (Mittelwert + zwei Standard-abweichungen) und die Maximalwerte der 645 unbehandelten Kinder.

Von den unbehandelten und nach dem Score klinisch unauffälligen Studienkindern hatte folgender Prozentsatz unspezifische CRP-Erhöhungen innerhalb der ersten Lebenswoche: 15 % mit CRP ≥ 20 mg/l, 7 % mit CRP ≥ 30 mg/l und 4 % mit CRP ≥ 40 mg/l. Hochgerechnet auf die Reifgeborenen des gesamten Jahrganges - unter der Annahme, dass bei den nicht analysierten Kindern der gleiche Prozentsatz eine unspezifische CRP-Erhöhung aufweist - hatten von 1534 Reifgeborenen insgesamt 229 Kinder ein CRP ≥ 20 mg/l, 101 Kinder ein CRP ≥ 30 mg/l und 63 Kinder ein CRP ≥ 40 mg/l.

5.3.1.7 CRP-Verlauf der antibiotisch behandelten Kinder

Der mediane CRP-Wert der antibiotisch behandelten und der unbehandelten Kinder lag am ersten Lebenstag bei weniger als 5 mg/l. Am zweiten und dritten Lebenstag war ein deutlicher Unterschied im CRP-Verlauf zwischen den antibiotisch behandelten und den unbehandelten Kindern zu sehen (Abbildung 9). Die antibiotisch behandelten Kinder hatten einen CRP-Anstieg auf über 35 mg/l im Median am zweiten Lebenstag.

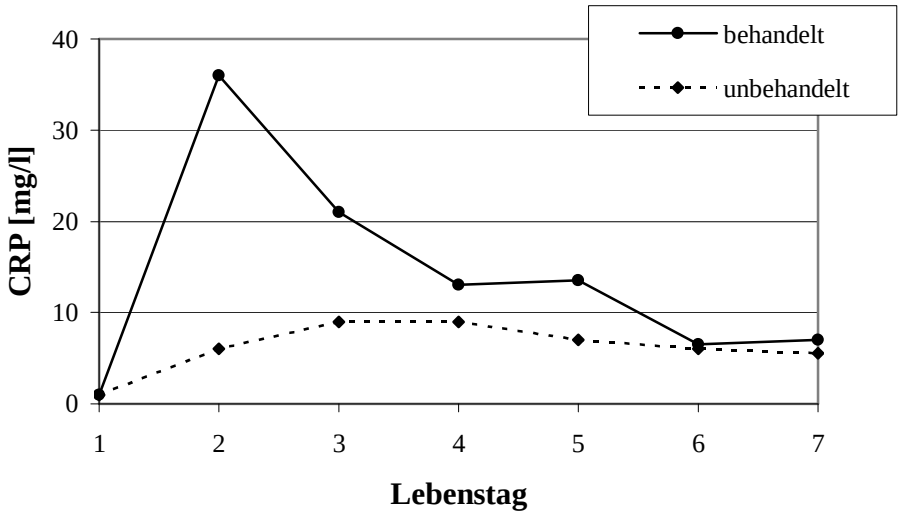


Abbildung 9: CRP-Verlauf und Antibiose

Dargestellt sind die medianen CRP-Werte von 46 antibiotisch behandelten und 645 unbehandelten Kindern.

5.3.1.8 Medianer CRP-Verlauf am Behandlungstag

Bei den medianen CRP-Werten der antibiotisch behandelten Kinder bezogen auf den Behandlungstag (Abbildung 10) fiel auf, dass der CRP-Verlauf der Kinder, die bereits am ersten Lebenstag antibiotisch behandelt wurden, deutlich niedriger war als bei den Kindern, die erst am zweiten oder dritten Lebenstag antibiotisch behandelt wurden. Verglichen mit den anderen Gruppen fehlte außerdem der deutliche Peak am Tag 0, also dem Beginn der antibiotischen Behandlung. Besonders deutlich war der CRP-Anstieg bei den Kindern, die ab dem zweiten Lebenstag antibiotisch behandelt wurden. Auch wenn man in dieser Gruppe die CRP-Werte der zwei Kinder außer Acht lässt, die nur wegen des erhöhten CRP antibiotisch behandelt wurden, ändern sich die medianen CRP-Werte nicht.

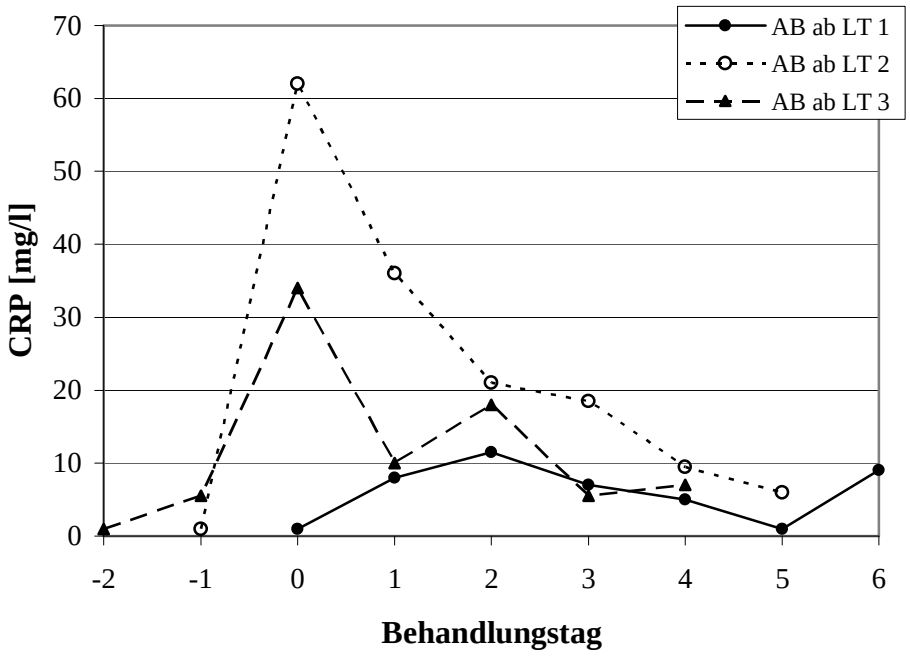


Abbildung 10: Medianer CRP-Verlauf der antibiotisch behandelten Kinder in Abhängigkeit vom Behandlungstag

Dargestellt sind die medianen CRP-Verläufe bezogen auf den Behandlungstag. Bei 24 Kindern wurde die antibiotische Therapie am ersten Lebenstag begonnen, bei 17 Kindern am zweiten und bei 5 Kindern am dritten Lebenstag. (AB=Antibiose, LT=Lebenstag)

5.3.1.9 CRP-Verlauf und klinischer Score

Von den 156 nach dem Score klinisch auffälligen Kindern hatten 79 Kinder (51 %) innerhalb der ersten Lebenswoche mindestens einen CRP-Wert über 10 mg/l, 49 Kinder (31 %) hatten einen CRP-Wert über 20 mg/l.

Am ersten Lebenstag war der mediane CRP-Wert auch bei den Kindern <5 mg/l, die nach dem klinischen Score am ersten Lebenstag auffällig waren (Abbildung 11). Am zweiten bis vierten Lebenstag war der CRP-Wert der klinisch auffälligen im Vergleich zu den klinisch unauffälligen Kindern an dem jeweiligen Tag deutlich höher.

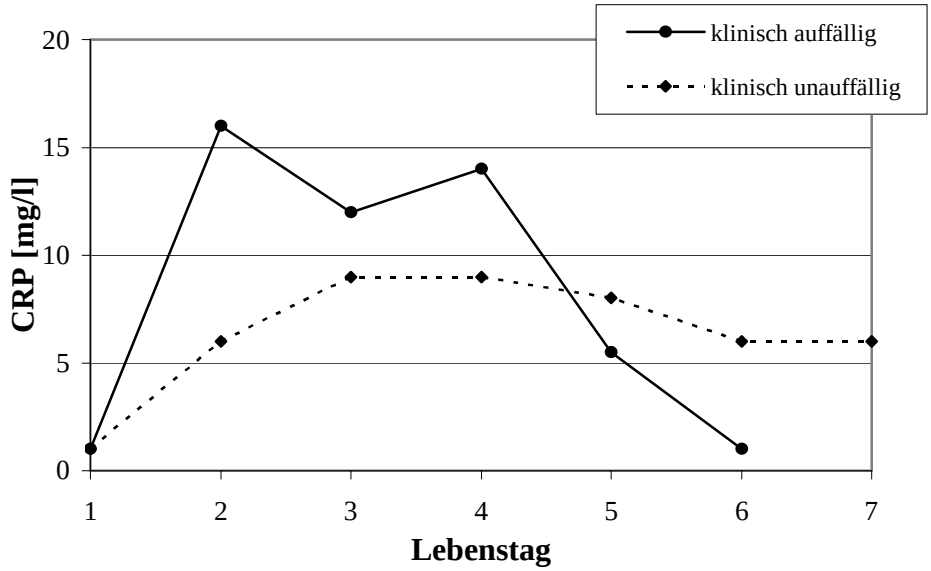


Abbildung 11: Klinik und CRP-Verlauf am jeweiligen Lebenstag

Dargestellt sind die medianen CRP-Werte pro Lebenstag derjenigen Kinder, die an dem jeweiligen Tag der Blutentnahme klinisch auffällig (Score ≥2) waren. Am ersten Lebenstag waren 85 Kinder klinisch auffällig, am zweiten 40, am dritten 48, am vierten 16, am fünften sieben und am sechsten Lebenstag vier Kinder. Am siebten Lebenstag war kein Kind klinisch auffällig.

Betrachtet man hingegen den CRP-Verlauf der Kinder, die an mindestens einem Tag der ersten Lebenswoche nach dem Score klinisch auffällig waren, mit dem CRP-Verlauf der Kinder, die in der ersten Lebenswoche nie klinisch auffällig waren, unterschied sich der mediane CRP-Verlauf dieser beiden Gruppen kaum (Abbildung 12).

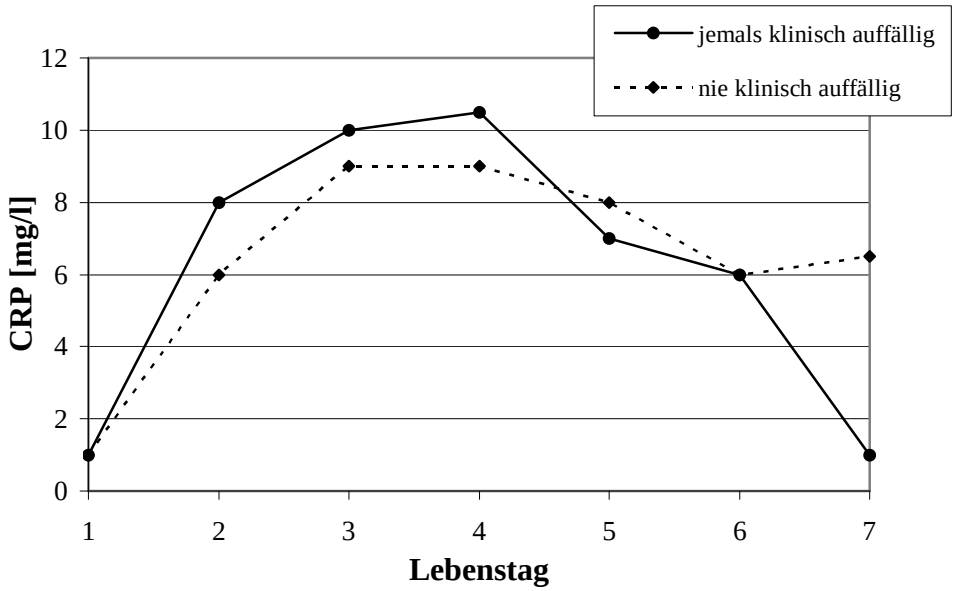


Abbildung 12: Klinik und CRP-Verlauf in der ersten Lebenswoche

Dargestellt ist der mediane CRP-Verlauf aller Kinder, die innerhalb der ersten Lebenswoche mindestens einmal klinisch auffällig (Score ≥2) waren (n=156), und den Kindern, die nie klinisch auffällig waren (n=535).

5.3.1.10 Dauer der klinischen Symptomatik unter Antibiose und CRP-Verlauf

Da ein Drittel der Kinder keine Verbesserung der klinischen Symptomatik nach Beginn der antibiotischen Therapie zeigte (Abbildung 3), wurden die beiden Gruppen mit und ohne Verbesserung der klinischen Symptomatik unter antibiotischer Therapie genauer betrachtet. Stellt man den CRP-Verlauf in Abhängigkeit von der Dauer der klinischen Symptomatik dar, ist zu erkennen, dass der mediane CRP-Verlauf deutlich höher war bei den 23 Kindern, die nach Beginn einer antibiotischen Therapie schnell wieder klinisch unauffällig wurden (Abbildung 13). Der maximale mediane CRP-Wert betrug bei diesen Kindern am zweiten Lebenstag fast 50 mg/l. Bei den 16 Kindern, die trotz antibiotischer Therapie zwei Tage oder länger klinisch auffällig waren, war der CRP-Verlauf deutlich niedriger mit einem Maximum von 15 mg/l am dritten Lebenstag.

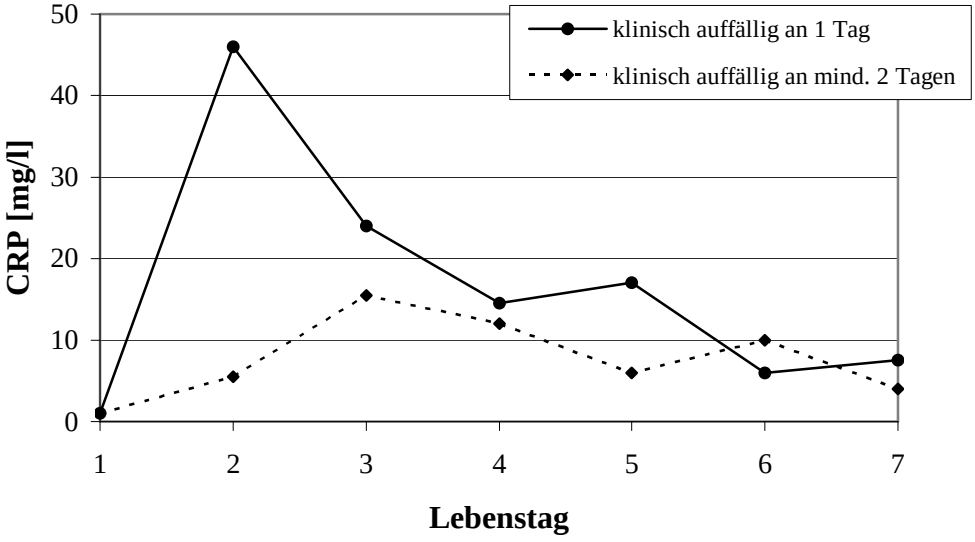


Abbildung 13: CRP-Verlauf in Abhängigkeit von der Dauer der klinischen Symptomatik unter Antibiose.

Dargestellt ist der mediane CRP-Verlauf der antibiotisch behandelten Kindern, die weniger oder mehr als zwei Tage klinisch auffällig (Score ≥2) waren. 23 Kinder waren nur einen Tag klinisch auffällig, 16 Kinder waren zwei oder mehr Tage klinisch auffällig.

5.3.1.11 CRP bei Behandlungsbeginn und Einfluss auf die klinische Symptomatik

Zur Verdeutlichung, inwieweit die klinische Symptomatik im Vergleich zu den CRP-Werten die Indikationsstellung zur Antibiose beeinflusst hat, wurden die Score-Verläufe der antibiotisch behandelten Kinder in Abhängigkeit des CRP-Wertes am ersten Behandlungstag dargestellt (Abbildung 14, Anhang Abbildung 31, Anhang Abbildung 32, Anhang Abbildung 33).

Der klinische Verlauf der Kinder, die am ersten Behandlungstag (Tag 0) ein deutlich erhöhtes CRP von über 30 mg/l aufwiesen, entspricht dem typischen Verlauf bei einer bakteriellen Infektion: die Kinder waren am Tag 0, d.h. am ersten Tag der antibiotischen Therapie, klinisch auffällig und wurden dann unter der antibiotischen Therapie rasch wieder klinisch unauffällig. Dies ist deutlich am sofortigen Abfall des klinischen Scores nach Beginn der Antibiose zu sehen.

Dagegen lag das Niveau des Scores bei den Kindern mit CRP unter 30 mg/l am ersten Behandlungstag deutlich höher als bei den Kindern mit einem höheren CRP bei Behandlungsbeginn. Außerdem ist der Score-Abfall, also die Verbesserung der klinischen Symptomatik trotz Antibiose verzögert.

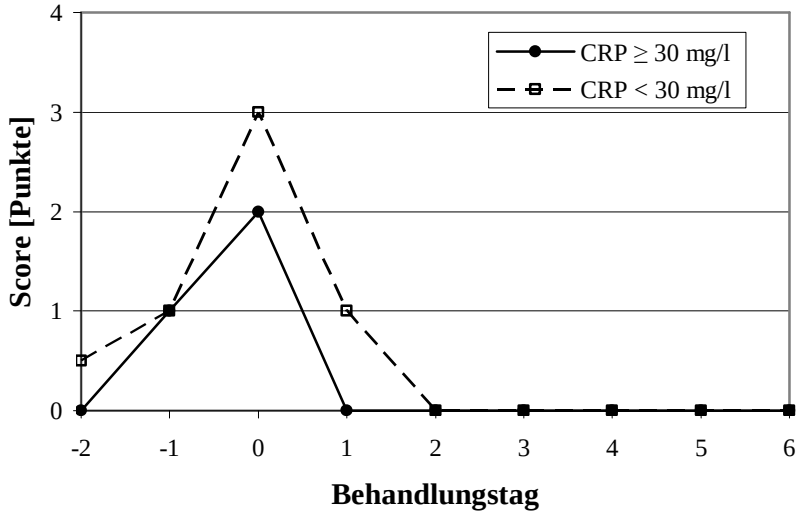


Abbildung 14: Klinischer Score in Abhängigkeit des CRP am ersten Behandlungstag

Dargestellt sind die medianen Score-Verläufe der antibiotisch behandelten Kinder mit einem CRP ≥30 mg/l (n=17) oder <30 mg/l (n= 29) am ersten Behandlungstag (Tag 0).

5.3.1.12 ROC-Analyse des CRP

Bei der „receiver-operating-characteristic“-Kurve, der ROC-Kurve, wird graphisch die Beziehung zwischen Sensitivität und Spezifität eines Labortests für alle möglichen diagnostischen Grenzwerte dargestellt. Aufgetragen wird dazu die Sensitivität als Rate der richtig positiven Ergebnisse auf der y-Achse gegen die Rate an falsch positiven Ergebnissen als 100-minus-Spezifität auf der x-Achse. [Russel 1992]. Unter der dadurch entstehenden Kurve liegt die „area under the ROC curve“ (AUC-Wert), die als Maß für die Wertigkeit des Tests verwendet wird.

Bei einer antibiotischen Therapie als Goldstandard errechnete sich mittels ROC am ersten Lebenstag ein optimaler CRP-Grenzwert von 5 mg/l, der eine Sensitivität von 25 % und Spezifität von 89,9 % besitzt. Am zweiten Lebenstag lag der errechnete optimale CRP-Grenzwert bei 29 mg/l mit einer Sensitivität von 55,2 % und Spezifität von 90,1 %. Am dritten Lebenstag lag der CRP-Grenzwert bei 18 mg/l mit einer Sensitivität von 58,3 % und Spezifität von 82,2 % (Tabelle 7, Abbildung 15, Anhang Tabellen 16 – 18 und Anhang Abbildungen 34 - 36).

Bei der klinischen Symptomatik als Goldstandard errechnete sich am ersten Lebenstag ein optimaler CRP-Grenzwert von 6 mg/l mit einer Sensitivität von 15,7 % und Spezifität von 91,7 %. Am zweiten Lebenstag lag der CRP-Grenzwert bei 27 mg/l mit einer Sensitivität von 29,6 % und Spezifität von 88,8 %. Am dritten Lebenstag lag der CRP-Grenzwert bei 20 mg/l mit einer Sensitivität von 31,2 % und Spezifität von 86 % (Tabelle 7, Abbildung 16, Anhang Tabellen 19 – 21 und Anhang Abbildungen 37 - 39).

	Antibiose			Klinik		
	1.LT	**2.LT**	**3.LT**	**1.LT**	**2.LT**	**3.LT**
optimaler CRP-Grenzwert [mg/l]	5	29	18	6	27	20
Sensitivität [%]	25	55	58	16	30	31
Spezifität [%]	90	90	82	92	89	86
AUC	0,552	0,750	0,706	0,508	0,585	0,556
95% Konfidenzintervall	0,504-0,598	0,690-0,803	0,662-0,748	0,461-0,555	0,520-0,648	0,508-0,603
PPV [%]	18	43	22	36	53	42
NPV [%]	93	94	96	79	75	79

Tabelle 7: ROC-Analyse des CRP

Dargestellt ist die ROC-Analyse des CRP für die ersten drei Lebenstage (LT) jeweils bei antibiotischer Therapie und klinischer Symptomatik als Goldstandard. Positiver und negativer prädiktiver Wert (PPV und NPV) beziehen sich auf den jeweiligen optimalen CRP-Grenzwert. Für die Berechnungen lagen am ersten Lebenstag Werte von 36 antibiotisch behandelten, 415 unbehandelten, 102 nach dem Score klinisch auffälligen und 349 unauffälligen Kindern vor. Am zweiten Lebenstag waren es die Werte von 29 antibiotisch behandelten, 212 unbehandelten, 71 nach dem Score klinisch auffälligen und 170 unauffälligen Kinder. Am dritten Lebenstag lagen Werte von 36 antibiotisch behandelten, 409 unbehandelten, 109 nach dem Score klinisch auffälligen und 336 unauffälligen Kindern vor. (AUC=area under the ROC curve)

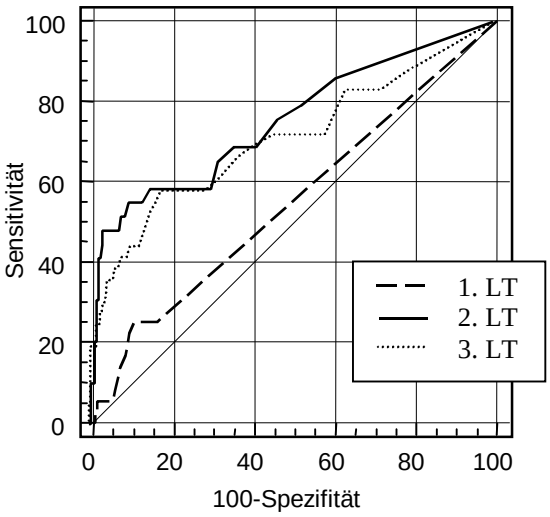


Abbildung 15: ROC-Analyse CRP am ersten bis dritten Lebenstag bei antibiotischer Therapie als Goldstandard

Dargestellt sind die ROC-Kurven vom 1. bis 3. Lebenstag (LT) mit einer antibiotischen Therapie als Goldstandard. Die diagonale Linie repräsentiert einen Test, der zu gleichen Teilen richtig und falsch positive Ergebnisse liefert

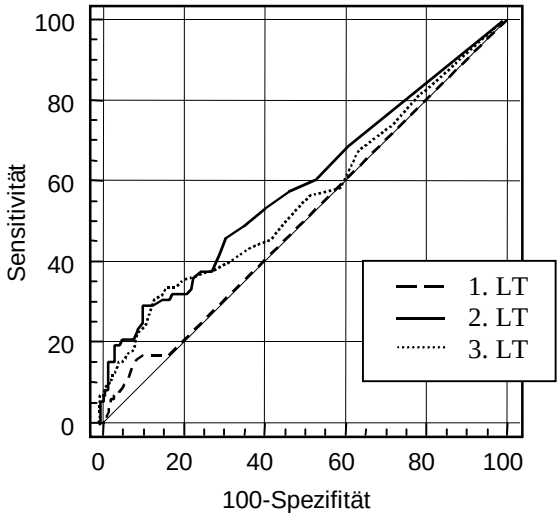


Abbildung 16: ROC-Analyse CRP am ersten bis dritten Lebenstag bei klinischer Symptomatik als Goldstandard

Dargestellt sind die ROC-Kurven vom 1. bis 3. Lebenstag (LT) bei klinischer Symptomatik (nach Score) als Goldstandard. Die diagonale Linie repräsentiert einen Test, der zu gleichen Teilen richtig und falsch positive Ergebnisse liefert

5.3.1.13 Serielle CRP-Bestimmungen

Bei 416 Kindern lagen serielle CRP-Bestimmungen, d.h. mindestens zwei CRP-Bestimmungen innerhalb der ersten drei Lebenstage vor. Bei einer seriellen CRP-Bestimmung und der antibiotischen Therapie als Goldstandard liegt die Sensitivität bei 29 %, die Spezifität bei 93 % unter der Bedingung, dass bei den antibiotisch behandelten Kindern mindestens zwei CRP-Werte ≥ 20 mg/l waren, bei den unbehandelten Kindern kein CRP-Wert ≥ 20 mg/l war (Anhang Tabelle 22)

Unter den gleichen Voraussetzungen liegt die Sensitivität des CRP bei der klinischen Symptomatik als Goldstandard bei 15 %, die Spezifität bei 93 % (Anhang Tabelle 23).

5.3.2 Leukozyten

Die Leukozytenzahl wurde bei 548 Studienkindern mindestens einmal bestimmt. Insgesamt wurden 875 Bestimmungen durchgeführt. Eine Leukozytose, definiert als Leukozytenzahl >20.000/µl [Fowlie 1998, Philip1980, Powell 1995], fand sich bei 222 Kindern mindestens einmal. Zwölf Prozent der 222 Kinder mit Leukozytose wurden antibiotisch behandelt. 30 Kinder hatten an mehreren Tagen eine Leukozytose. Von ihnen wurden 11 (37 %) antibiotisch behandelt. Eine Leukopenie (Leukozytenzahl <5000/µl) kam nur bei drei Kindern vor. Keines dieser Kinder wurde antibiotisch behandelt.

Der mediane Verlauf der Leukozytenzahl war annähernd gleich in der Gruppe der antibiotisch behandelten und der unbehandelten Kinder (Abbildung 17). Ein Kind in der Gruppe der antibiotisch behandelten Kinder hatte einen Leukozytenabfall von 28.100/µl auf 7400/µl innerhalb weniger Stunden (Anhang Abbildung 40).

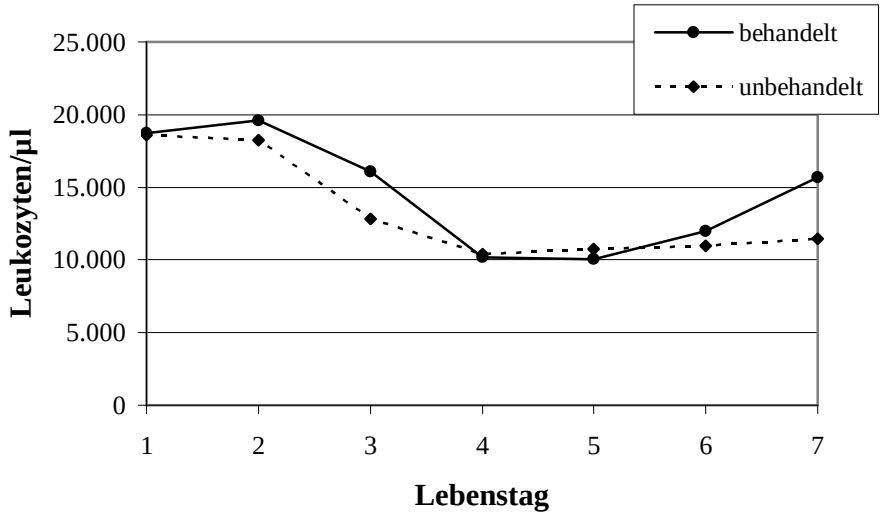


Abbildung 17: Leukozytenverlauf mit und ohne Antibiose

Dargestellt ist die mediane Leukozytenzahl antibiotisch behandelter und unbehandelter Kinder in der ersten Lebenswoche. Am siebten Lebenstag berechnet sich die mediane Leukozytenzahl aus den Werten von sechs antibiotisch behandelten Kindern und zehn unbehandelten Kindern.

Der CRP-Verlauf der Kinder mit Leukozytose war vergleichbar mit dem CRP-Verlauf der Kinder mit normalen Leukozytenwerten. Die drei Kinder mit Leukopenie hingegen zeigten deutlich erhöhte mediane CRP-Werte ab dem zweiten Lebenstag (Abbildung 18).

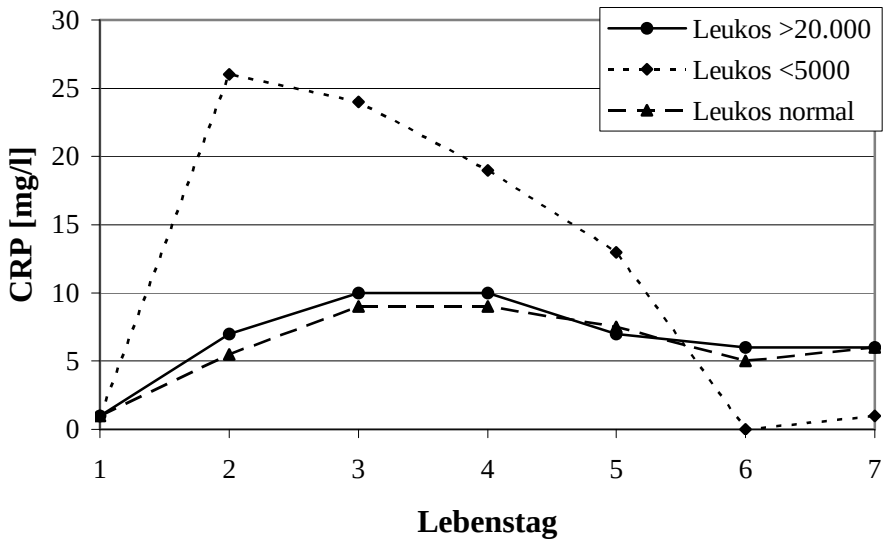


Abbildung 18: CRP-Verlauf und Leukozyten

Dargestellt sind die medianen CRP-Werte von 222 Kindern mit Leukozyten >20.000/µl, von 3 Kindern mit Leukozyten <5000/µl und von 465 Kindern mit normalen Leukozytenzahlen. Die Werte des Kindes mit Leukozytenabfall wurden in diesem Diagramm nicht berücksichtigt.

5.3.3 I/T-Ratio

Insgesamt wurde die I/T-Ratio bei 60 Kindern 63-mal bestimmt. Eine I/T-Ratio größer als 0,2 fand sich insgesamt nur fünfmal: bei drei antibiotisch behandelten und bei zwei unbehandelten Kindern.

5.3.4 Thrombozyten

Die Thrombozytenzahl wurde bei 542 Studienkindern mindestens einmal bestimmt. Insgesamt wurden 847 Bestimmungen durchgeführt. 56 Kinder hatten eine Thrombozytopenie, definiert als Thrombozytenzahl unter 150.000/mm³. Von ihnen wurden 12 (21 %) antibiotisch behandelt. Zwölf Kinder hatten mehrfach eine Thrombozytopenie. Von ihnen wurden drei antibiotisch behandelt. Ähnlich wie bei den Leukozyten war auch der Verlauf der Thrombozytenzahl bei den antibiotisch behandelten und nicht behandelten Kindern fast gleich (Abbildung 19). Bei den antibiotisch behandelten Kindern hatten sieben Kinder (15 %) Thrombozytenwerte unter 150.000 Thrombozyten/mm³, bei den nicht antibiotisch behandelten Kindern waren es 18 Kinder (3 %).

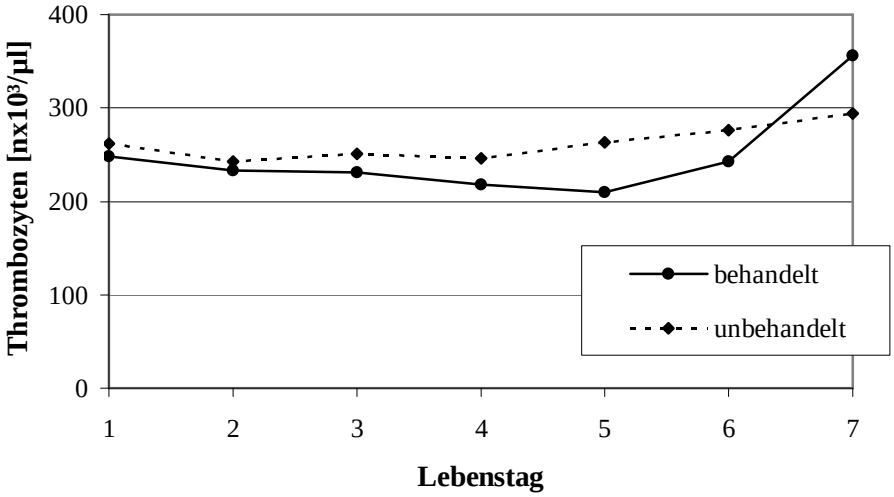


Abbildung 19: Thrombozytenzahl mit und ohne Antibiose

Dargestellt ist die mediane Thrombozytenzahl der antibiotisch behandelten und unbehandelten Kinder in der ersten Lebenswoche. Am siebten Lebenstag berechnet sich die mediane Thrombozytenzahl aus den Werten von sechs antibiotisch behandelten und neun unbehandelten Kindern.

5.3.5 Blutkultur

Von 55 abgenommenen Blutkulturen waren sieben positiv. Bei den Erregern der positiven Blutkulturen handelte es sich zweimal um Staphylokokkus epidermis, je einmal um Streptokokken der Gruppe B und D und dreimal um vergrünende Kokken.

Das Kind mit D-Streptokokken in der Blutkultur hatte als Risikofaktor grünes Fruchtwasser. Ein Kind mit vergrünenden Kokken in der Blutkultur hatte ebenfalls grünes Fruchtwasser als Risikofaktor, und seine Mutter hatte prä- und postpartal ein erhöhtes CRP. Bei den anderen fünf Kindern lagen keine Risikofaktoren für eine Infektion vor. Keine Mutter der Kinder mit positiver Blutkultur erhielt präpartal Antibiotika. Alle sieben Kinder mit positiver Blutkultur waren an mindestens einem Tag nach dem Score klinisch auffällig.

Ein Kind wurde trotz positiver Blutkultur nicht antibiotisch behandelt. Bei diesem Kind wurden in der Blutkultur und in den aus Rachen und Ohr entnommen Abstrichen Streptokokken der Gruppe B gefunden. Das Kind zeigte am ersten Lebenstag Zeichen einer Anpassungsstörung im Sinne von Tachydyspnoe, Nasenflügeln und Sättigungsabfällen und wurde zur Beobachtung auf die Intensivstation verlegt. Das am ersten Lebenstag bestimmte CRP lag unter 5 mg/l. Im weiteren Verlauf besserte sich die klinische Symptomatik deutlich. Das Kind war am vierten Lebenstag, als das Ergebnis der Kulturen eintraf, die am ersten Lebenstag entnommen worden waren, klinisch unauffällig. Das am vierten Lebenstag bestimmte CRP lag bei 56 mg/l.

Unter den 48 Kindern mit negativer Blutkultur waren 39 Kinder, die antibiotisch behandelt wurden. Sechs Mütter der 48 Kinder mit negativer Blutkultur bekamen präpartal Antibiotika.

Wegen einer Pneumonie wurden sechs Kinder aus der Studienpopulation antibiotisch behandelt, fünf von ihnen hatten eine negative Blutkultur. Auch zwei Kinder, die wegen des Verdachts auf Meningitis behandelt wurden, hatten negative Blutkulturen. Bei einem dieser Kinder gelang der Nachweis von Staphylokokkus aureus im Liquor. Bei einem weiteren antibiotisch behandelten Kind wurde eine Lumbalpunktion bei Verdacht auf Sepsis durchgeführt. Bei diesem Kind konnten Streptokokken der Gruppe B in Ohr und Magensaft nachgewiesen werden; Blutkultur und Liquorkultur blieben steril.

Bei zwei von den 46 antibiotisch behandelten Kindern, lagen keine Blutkulturen vor. Eines dieser Kinder wurde wegen mütterlicher Risikofaktoren antibiotisch behandelt, das andere Kind aufgrund seiner klinischen Symptomatik.

CRP-Verlauf und Blutkultur

Am ersten Lebenstag war der mediane CRP-Wert der Kinder mit positiver Blutkultur nur geringfügig höher als der CRP-Wert der Kinder mit negativer Blutkultur oder ohne Blutkultur. Im weiteren Verlauf stieg das CRP der Kinder mit positiver Blutkultur leicht an bis zu einem Maximum von im Median 19 mg/l am dritten Lebenstag. Die CRP-Werte der 48 Kinder mit negativer Blutkultur erreichten mit im Median 30 mg/l deutlich höhere CRP-Werte am zweiten Lebenstag als jene der Kinder mit positiver Blutkultur. Betrachtet man den CRP-Verlauf der fünf Kinder mit positiver Blutkultur ohne Kontamination - d.h. ohne Staphylokokkus epidermis in der Blutkultur – so waren hier die höchsten medianen CRP-Werte zu verzeichnen (Abbildung 20).

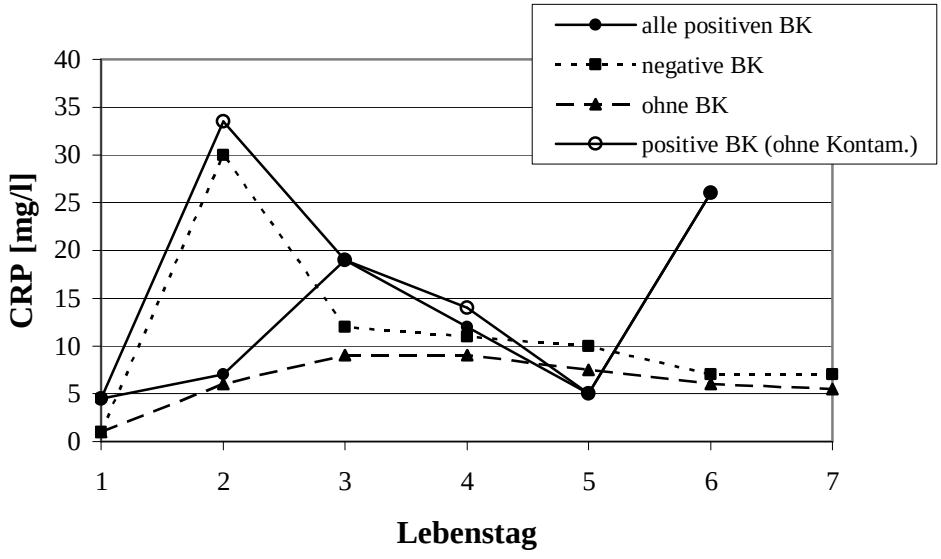


Abbildung 20: CRP-Verlauf und Blutkultur

Dargestellt sind die medianen CRP-Werte der sieben Kinder mit positiver Blutkultur (BK), der 48 Kinder mit negativer Blutkultur und der 636 Kinder, bei denen keine Blutkultur vorlag. Zusätzlich sind die medianen CRP-Werte der 5 Kinder dargestellt, bei denen nicht von einer Kontamination der Blutkultur mit Hautkeimen (Staphylokokkus epidermis) ausgegangen werden muss (ohne Kontam). Der CRP-Anstieg am sechsten Lebenstag bei den Kindern mit positiver Blutkultur beruht auf dem Wert eines einzelnen Kindes.

5.3.6 Abstriche

Von 348 Kindern wurden insgesamt 595 Abstriche von Nasopharynx, Ohr, Nabel, Auge oder Haut entnommen bzw. Magensaft mikroskopisch und kulturell untersucht (Tabelle 8). Insgesamt waren 162 Abstriche positiv. Außerdem wurden zwei Urin- und eine Stuhluntersuchung durchgeführt. 138 Kinder hatten mindestens einen positiven Abstrich. Einen positiven Keimnachweis in Abstrichen von Ohr und Nase hatte gut ein Drittel der antibiotisch behandelten Kinder. Bei den 156 klinisch auffälligen Kindern hatten 45 mindestens einen positiven Keimnachweis in einem Abstrich (Tabelle 11).
Es konnten 17 verschiedene Keime aus den entnommenen Abstrichen bzw. Urin- und Stuhluntersuchungen isoliert werden (Tabelle 9). Es gab keinen Abstrich, der bei positivem Ergebnis immer durch andere Abstriche miterfasst wurde.

Bei den 46 antibiotisch behandelten Kindern hatten 21 mindestens einen positiven Keimnachweis in einem Abstrich (Tabelle 10). Urin- und Stuhluntersuchungen wurden bei keinem der antibiotisch behandelten Kinder durchgeführt (Tabelle 8). Fünf der antibiotisch behandelten Kinder hatten positive Blutkulturen. Die bei diesen fünf Kindern durchgeführten Abstriche waren alle negativ.
Bei dem Kind mit positivem Liquorbefund ließ sich derselbe Erreger (Staphylokokkus aureus) auch im Rachen- und Nabelabstrich nachweisen.

Mikrobiologische Untersuchungen

	alle Studienkinder			antibiotisch behandelte Kinder			Kinder mit klinischer Symptomatik		
	Anzahl Untersuchungen	davon positiv		Anzahl Untersuchungen	davon positiv		Anzahl Untersuchungen	davon positiv	
	[n]	[n]	[%]	[n]	[n]	[%]	[n]	[n]	[%]
Nase	45	12	27	6	2	33	14	5	36
Rachen	105	19	18	33	8	24	53	13	25
Ohr	276	91	33	30	10	33	72	27	38
Magensaft	148	27	18	27	7	26	50	10	20
Nabel	9	8	89	1	1	100	1	1	100
Auge	9	3	33	0	0	0	2	1	50
Haut	3	2	67	1	1	100	1	1	100
Urin	2	2	100	0	0	0	1	1	100
Stuhl	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Blutkultur	55	7	13	44	5	11	45	7	16
Liquor	3	1	33	3	1	33	3	1	33

Tabelle 8: Mikrobiologische Untersuchungen

Bei allen Studienkindern (n=691), den 46 antibiotisch behandelten und den 156 klinisch auffälligen Kindern.

Keim	Positiver Keimnachweis	
	Abstriche [n]	**Kinder** [n]
Staphylokokkus epidermis	45	44
E.coli	46	41
Streptokokken Gruppe D (Enterokokken)	23	21
Streptokokken Gruppe B	30	20
Staphylokokkus aureus	16	15
vergrünende Kokken	14	14
Proteus	6	4
Ureaplasma	5	4
Candida	3	3
Lactobacillus	3	3
Klebsiellen	2	2
Pneumokokken	2	2
Corynebakterien	2	2
Enterobakter	3	2
anaerobe Kokken/Peptostreptokokken	2	2
Serratia	1	1
saprophytäre Mischflora	1	1
Citrobacter freundii	1	1

Tabelle 9: Positive Keimnachweise in Abstrichen, Urin- und Stuhluntersuchungen

	behandelt [n]	**unbehandelt** [n]
Anzahl Kinder	46	645
Anzahl durchgeführte Abstriche	98	497
Kinder mit mindestens einem durchgeführten Abstrich	44	305
Kinder mit mindestens einem positiven Abstrich	21	115
Kinder mit mehreren durchgeführten Abstrichen	32	162
Kinder mit mehreren positiven Abstrichen	7	16
• mehrere Abstriche mit demselben Erreger positiv	6	11
- immer nur derselbe Erreger positiv	*3*	*8*
- derselbe und andere Erreger positiv	*3*	*3*
• mehrere Abstriche mit verschiedenen Erregern positiv	1	5

Tabelle 10: Abstrich-Ergebnisse der antibiotisch behandelten und unbehandelten Kinder

War in mehreren Abstrichen derselbe Erreger nachweisbar, wurde zusätzlich noch unterschieden ob in den Abstrichen immer nur dieser eine Erreger gefunden wurde oder zusätzlich zu diesem Erreger noch andere Erreger.

	klinisch auffällig [n]	**klinisch unauffällig** [n]
Anzahl Kinder	156	535
Anzahl durchgeführte Abstriche	193	400
Kinder mit mindestens einem durchgeführten Abstrich	104	241
Kinder mit mindestens einem positiven Abstrich	45	92
Kinder mit mehreren durchgeführten Abstrichen	66	127
Kinder mit mehreren positiven Abstrichen	12	12
• mehrere Abstriche mit demselben Erreger positiv	9	8
- immer nur derselbe Erreger positiv	*5*	*6*
- derselbe und andere Erreger positiv	*4*	*2*
• mehrere Abstriche mit verschiedenen Erregern positiv	3	4

Tabelle 11: Abstrich-Ergebnisse der klinisch auffälligen und unauffälligen Kinder

War in mehreren Abstrichen derselbe Erreger nachweisbar, wurde zusätzlich noch unterschieden ob in den Abstrichen immer nur dieser eine Erreger gefunden wurde oder zusätzlich zu diesem Erreger noch andere Erreger.

Der CRP-Verlauf der Kinder mit mindestens einem positiven Keimnachweis in einem Abstrich lag etwas höher als der CRP-Verlauf des Gesamtkollektivs (Abbildung 21).

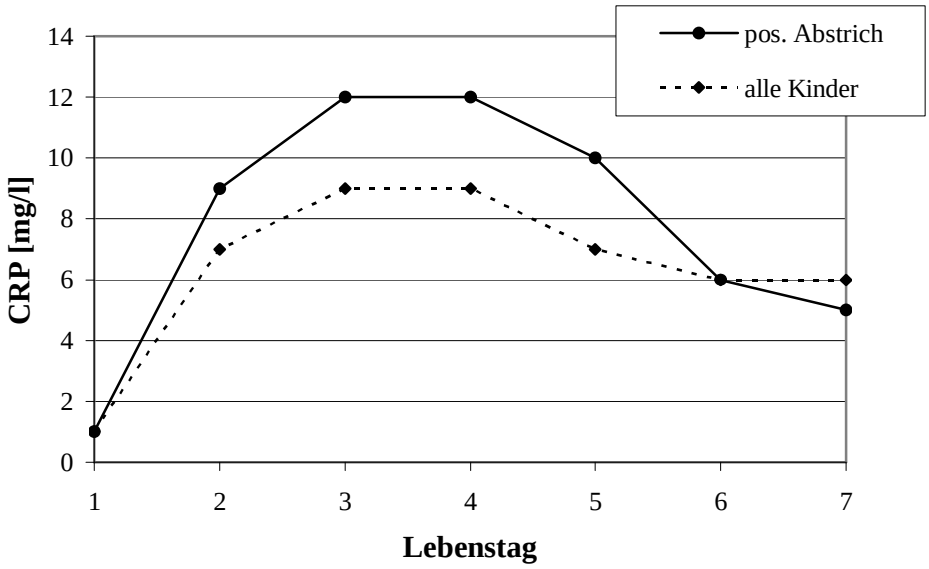


Abbildung 21: CRP-Verlauf und positiver Abstrich

Dargestellt sind die medianen CRP-Werte von allen Kindern und den 138 Kindern mit mindestens einem positiven (pos.) Keimnachweis in den entnommenen Abstrichen.

Streptokokken der Gruppe B

In 30 Abstrichen von 20 Kindern ließen sich Streptokokken der Gruppe B nachweisen. Von diesen Kindern waren 40 % nach dem Score klinisch auffällig, 20 % wurden antibiotisch behandelt (Anhang Tabelle 25). Bei 15 dieser Kinder lag zusätzlich ein Blasensprung über zwölf Stunden vor.

Die medianen CRP-Werte der Kinder mit positivem Nachweis von Streptokokken der Gruppe B waren vor allem bei den Kindern, die antibiotisch behandelt wurden, am dritten bis fünften Tag deutlich höher als die CRP-Werte des Gesamtkollektivs.

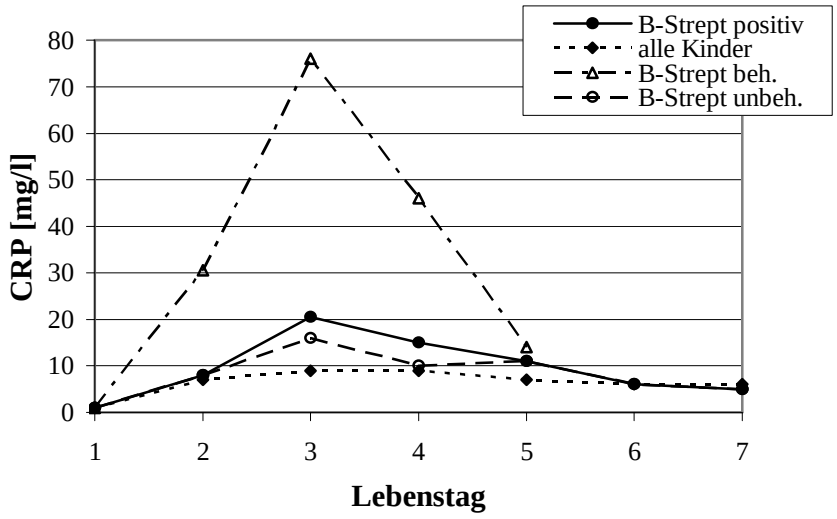


Abbildung 22: CRP-Verlauf und Nachweis von B-Streptokokken

Abgebildet sind die medianen CRP-Werte der Kinder mit positivem Keimnachweis von Streptokokken der Gruppe B (B-Strept) in mindestens einem Abstrich und die Werte aller Studienkinder. Zusätzlich wurde bei positivem B-Streptokokkennachweis der mediane CRP-Verlauf der 4 antibiotisch behandelten und der 16 unbehandelten Kinder dargestellt.

5.4 Anamnese und Risikofaktoren

5.4.1 Geburtsbedingungen

Bei Erstgebärenden hatten 54 % der Kinder in der ersten Lebenswoche CRP-Erhöhungen über 10 mg/l, bei Mehrfachgebärenden 28 %.

Fast die Hälfte der Kinder mit einem Gestationsalter über 39 Schwangerschaftswochen hatte ein CRP über 10 mg/l, wohingegen Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 37 und 39 Schwangerschaftswochen zu 30 % ein erhöhtes CRP hatten.

Die Gabe von Prostaglandinen und Oxitozin ging nicht mit einer erhöhten Anzahl an antibiotischen Therapien, klinischen Symptomen oder erhöhten CRP-Werten einher. Grünes Fruchtwasser als Risikofaktor führte zwar fast dreimal häufiger zu einer antibiotischen Behandlung, aber die Kinder waren nur geringfügig häufiger klinisch auffällig (28 % versus 21 %) und hatten etwas häufiger erhöhte CRP-Werte im Vergleich zu den Kindern, die mit klarem Fruchtwasser geboren wurden (Anhang Tabelle 25). 83 % der Kinder mit einem 5-Minuten Apgar-Wert unter sieben wurden antibiotisch behandelt und zeigten erhöhte CRP-Werte. Alle diese Kinder waren klinisch auffällig. Von den verschiedenen Entbindungsarten führten insbesondere sekundäre Sectio und Notsectio zu einer hohen Zahl von Kindern, die antibiotisch behandelt wurden, klinisch auffällig waren oder erhöhte CRP-Werte hatten (Tabelle 12).

	Anzahl	**Antibiose**		**Klinik**		**CRP ≥10 mg/l**	
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Studienkinder	691	46	**7**	156	**23**	302	**44**
Vaginale Entbindung	440	19	**4**	85	**19**	186	**42**
Vaginal operative Entbindung	135	9	**7**	35	**26**	72	**53**
Primäre Sectio	38	2	**5**	11	**29**	7	**18**
Sekundäre Sectio	68	13	**19**	21	**31**	32	**47**
Notsectio	10	3	**30**	4	**40**	5	**50**

Tabelle 12: Entbindungsarten

Häufigkeiten antibiotischer Behandlungen, klinischer Symptome und CRP-Erhöhungen in der ersten Lebenswoche in Abhängigkeit von der Entbindungsart.

5.4.2 Vorzeitiger Blasensprung

Bei den 691 Studienkindern lag in 246 Fällen (36 %) ein Blasensprung über zwölf Stunden vor. Bei 151 Kindern lag die Dauer des Blasensprungs zwischen 12 und 24 Stunden, bei 63 zwischen 24 und 36 Stunden und bei 32 über 36 Stunden (Anhang Tabelle 24). Dabei kam es mit zunehmender Dauer des Blasensprungs zu keinem deutlichen Anstieg, weder des Anteils der antibiotisch behandelten noch der klinisch auffälligen Kinder.

Unabhängig von der Dauer des Blasensprungs war der mediane CRP-Wert am ersten Lebenstag unter 5 mg/l (Abbildung 23). Am ersten Lebenstag zeigten nur fünf Prozent der 246 Kinder mit dem Risikofaktor eines Blasensprungs über zwölf Stunden eine CRP-Erhöhung über 10 mg/l. Die CRP-Werte in den folgenden Lebenstagen waren lediglich in der Gruppe der Kinder mit Blasensprung über 36 Stunden höher, mit einem Maximum von 14 mg/l am zweiten Lebenstag. In den anderen drei Gruppen entsprach der mediane CRP-Verlauf dem Verlauf der Gesamtpopulation. Wenn man in der Gruppe mit Blasensprung über 36 Stunden die CRP-Werte der drei antibiotisch behandelten Kinder herausnimmt, ist auch der CRP-Verlauf in dieser Gruppe nahezu identisch mit dem CRP-Verlauf in den anderen drei Gruppen (Abbildung 23). Die drei antibiotisch behandelten Kinder aus der Gruppe mit Blasensprung über 36 Stunden waren alle klinisch auffällig. Keines dieser Kinder wurde nur aufgrund des langen Blasensprungs antibiotisch behandelt. Zwei dieser drei Kinder hatten am zweiten Lebenstag deutlich erhöhte CRP-Werte von 30 bzw. 56 mg/l. Bei dem dritten Kind bestand klinisch der Verdacht auf eine Meningitis wegen Nackensteifigkeit, Überstreckung, Trinkschwäche, Apathie, Hypotonie, Fieber und Erbrechen. Die durchgeführte Lumbalpunktion war negativ, ebenso wie die Blutkultur. In Nase, Ohr und Magensaft ließen sich jeweils E. coli und Proteus nachweisen. Dieses Kind hatte im gesamten Verlauf ein CRP unter 5 mg/l, allerdings waren die Leukozyten mit 31.700/µl erhöht.

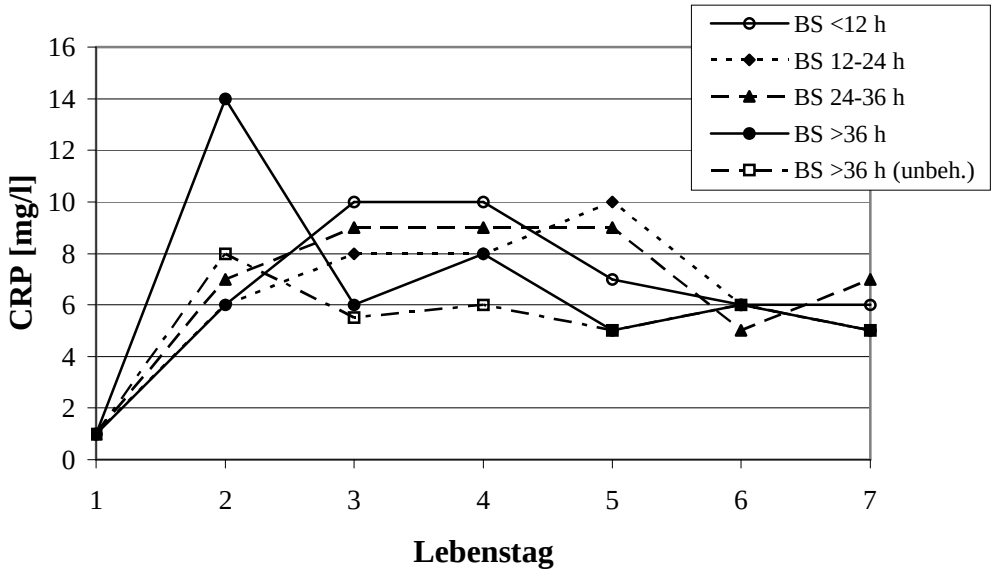


Abbildung 23: CRP-Verlauf und Blasensprung

Dargestellt sind die medianen CRP-Werte aller Studienkinder innerhalb der ersten Lebenswoche in Abhängigkeit von der Dauer des Blasensprungs. Bei 151 lag die Dauer des Blasensprungs zwischen zwölf und 24 Stunden zurück, bei 63 zwischen 24 und 36 Stunden und bei 32 Kindern über 36 Stunden. Zusätzlich sind bei einem Blasensprung über 36 Stunden die medianen CRP-Werte der unbehandelten Kinder (unbeh.) dargestellt (n=29).

5.4.3 Präpartales Fieber

Bei 19 Kindern hatten die Mütter präpartal, d.h. innerhalb 72 Stunden vor der Geburt, Fieber mit mindestens 38 °C. Die Hälfte dieser Kinder wurde antibiotisch behandelt. Drei Kinder wurden allerdings nur aufgrund der Risikofaktoren antibiotisch behandelt, ohne dass sie klinisch auffällig waren oder pathologische Laborwerte hatten. Acht Kinder (42 %) waren nach dem Score klinisch auffällig. Alle 19 Kinder mit dem Risikofaktor präpartales Fieber hatten im Vergleich zu den Kindern ohne diesen Risikofaktor deutlich häufiger erhöhte CRP-Werte (Anhang Tabelle 25) und am dritten Lebenstag im Median ein höheres CRP. Der deutliche CRP-Anstieg am dritten Lebenstag bleibt auch dann bestehen, wenn man die antibiotisch behandelten Kinder nicht berücksichtigt (Abbildung 24).

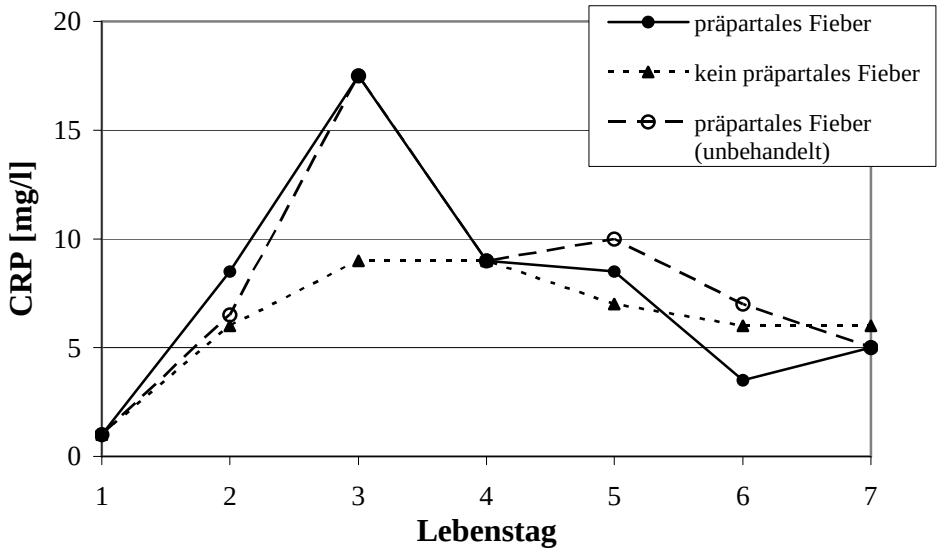


Abbildung 24: CRP-Verlauf und präpartales Fieber der Mutter

Dargestellt sind die medianen CRP-Werte der 19 Kinder, deren Mütter präpartal Fieber ≥38 °C hatten, und der 672 Kinder, deren Mütter präpartal kein Fieber hatten. Außerdem ist der CRP-Verlauf der unbehandelten Kinder (n=10) mit präpartalem Fieber der Mutter dargestellt.

5.4.4 Präpartales CRP

Bei 53 Kindern hatten die Mütter vor der Geburt ein erhöhtes CRP über 20 mg/l. Von diesen wurden 11 Kinder (21 %) antibiotisch behandelt, 17 (32 %) waren nach dem Score klinisch auffällig. Diese 53 Kinder hatten häufiger erhöhte CRP-Werte (60 % versus 44 %) als das Gesamtkollektiv und waren häufiger klinisch auffällig (32 % versus 23 %) (Anhang Tabelle 25). Der mediane CRP-Wert unterscheidet sich in den beiden Gruppen am ersten Lebenstag nicht (Abbildung 25). Vom zweiten bis fünften Lebenstag sind die CRP-Werte der Kinder mit präpartal erhöhtem mütterlichen CRP höher als die der anderen Kinder.

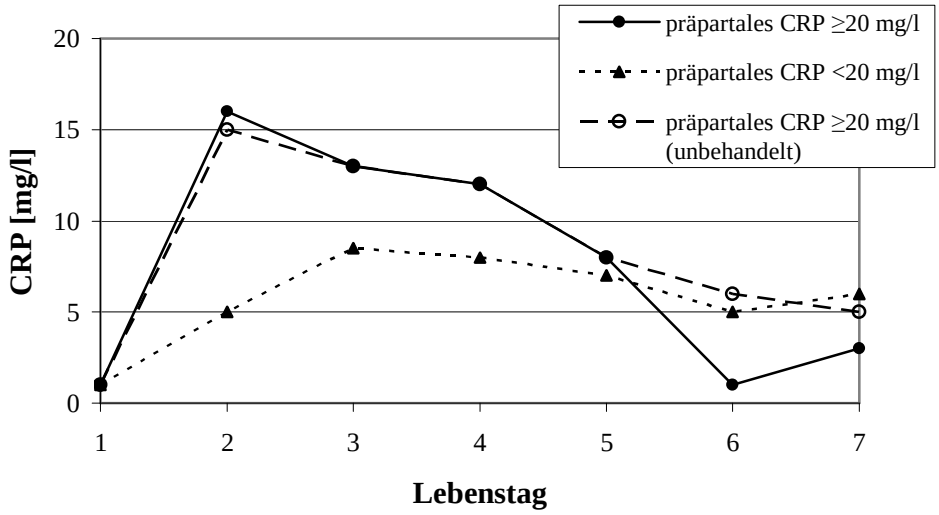


Abbildung 25: CRP-Verlauf und präpartales CRP der Mutter

Dargestellt sind die medianen CRP-Werte der 53 Kinder, deren Mütter innerhalb 72 Stunden vor der Geburt ein CRP von ≥20 mg/l hatten. Die medianen CRP-Werte am sechsten bzw. siebten Lebenstag berechnen sich aus den CRP-Werten von 16 bzw. 5 Kindern. Außerdem sind die medianen CRP-Werte der 314 Kinder abgebildet, deren Mütter kein erhöhtes CRP hatten. Bei den Müttern von 324 Kindern wurde keine präpartale CRP-Bestimmung durchgeführt. Zusätzlich sind die medianen CRP-Werte der unbehandelten Kinder dargestellt, deren Mütter vor der Geburt ein CRP ≥20 mg/l hatten (n=42).

5.4.5 Präpartale Antibiose

39 Mütter wurden innerhalb 72 Stunden vor der Geburt antibiotisch behandelt. 13 % der Kinder dieser Mütter wurden anschließend ebenfalls antibiotisch behandelt. Der CRP-Wert dieser Kinder war am zweiten Tag deutlich höher als bei den Kindern, deren Mütter vor der Geburt nicht antibiotisch behandelt wurden. Im weiteren Verlauf sind die Kurven des CRP-Verlaufs, mit versus ohne präpartale Antibiose, nahezu deckungsgleich.

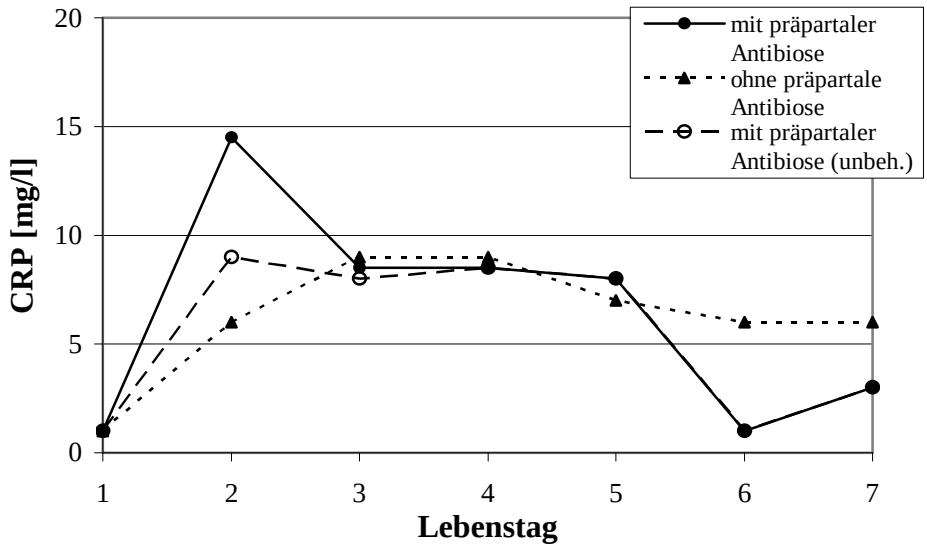


Abbildung 26: CRP-Verlauf und präpartale Antibiose der Mutter

Dargestellt ist der mediane CRP-Verlauf der 39 Kinder, deren Mütter innerhalb 72 Stunden vor der Geburt antibiotisch behandelt wurden, und der 652 Kinder, deren Mütter präpartal nicht antibiotisch behandelt wurden. Zusätzlich sind die medianen CRP-Werte der 34 unbehandelten Kinder dargestellt, deren Mütter präpartal antibiotisch behandelt wurden.

5.4.6 Risikofaktoren und CRP-Verlauf

Fasst man die wichtigsten Risikofaktoren wie Blasensprung über zwölf Stunden, präpartales Fieber, präpartal erhöhtes CRP und Antibiose der Mutter vor der Geburt zusammen, so ist der CRP-Verlauf der Kinder, die mindestens einem dieser Risikofaktoren ausgesetzt waren (n=294), identisch mit dem CRP-Verlauf aller Studienkinder. Von den 294 Kindern die mindestens einem der oben genannten Risikofaktoren ausgesetzt waren, wurden 21 Kinder antibiotisch behandelt und 52 Kinder waren nach dem Score klinisch auffällig.

Bei neun Kindern hatten die Mütter präpartal sowohl Fieber als auch ein erhöhtes CRP. Fünf von diesen neun Kindern waren nach dem Score klinisch auffällig. Zwei der fünf klinisch auffälligen Kinder wurden antibiotisch behandelt. Betrachtet man den CRP-Verlauf der neun Kinder, deren Mütter präpartal Fieber und ein erhöhtes CRP hatten, war in dieser Gruppe der mediane CRP-Wert am ersten Lebenstag völlig unauffällig. Am zweiten Lebenstag war in dieser Risikogruppe ein deutlicher Anstieg des medianen CRP auf 35 mg/l zu sehen (Abbildung 27). Dieser CRP-Anstieg ist allerdings nur durch die insgesamt fünf antibiotisch behandelten Kinder dieser Risikogruppe bedingt.

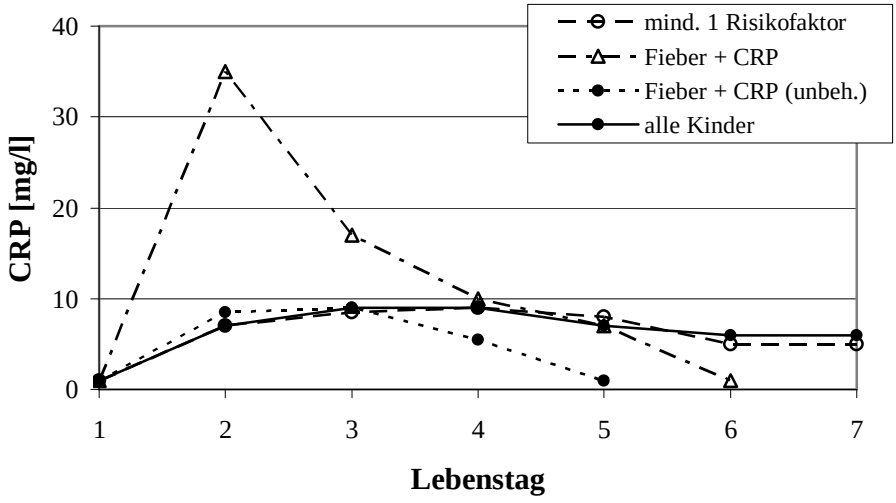


Abbildung 27: CRP-Verlauf und Risikofaktoren

Dargestellt ist der mediane CRP-Verlauf von 294 Kindern, die mindestens einem der vier Risikofaktoren Blasensprung ≥12 Stunden, präpartales Fieber ≥38°C, präpartales CRP ≥20 mg/l oder präpartale Antibiose der Mutter ausgesetzt waren (n=294). Außerdem ist der mediane CRP-Verlauf der neun Kindern dargestellt, deren Mütter präpartal sowohl Fieber als auch ein CRP ≥20 mg/l hatten. Zusätzlich sind die medianen CRP-Werte der vier unbehandelten Kinder aus dieser Risikogruppe dargestellt, sowie die CRP-Werte aller Studienkinder.

6 Diskussion

Die frühe Diagnose von Infektionen beim Neugeborenen ist sehr schwierig, da die klinische Symptomatik unspezifisch und die vorhandenen Laborparameter unzuverlässig sind [Fowlie 1998, Mathers 1987, Tegtmeyer 1992]. Selbst die Blutkultur als Goldstandard hat nur eine mäßige Sensitivität und Spezifität [Gerdes 1994]. Deshalb werden, um auf der sicheren Seite zu sein, immer noch sehr viele Kinder antibiotisch behandelt.

Um die Frage zu beantworten welche Bedeutung CRP-Verlauf, klinische Symptomatik und Risikofaktoren bei der Indikation zur antibiotischen Behandlung der early onset Sepsis bei reifen Neugeborenen haben, fand nach prospektiver Festlegung des Procedere, entsprechend dem damals üblichen Regime, eine retrospektive Analyse statt. Die Neugeborenen sollten unter engmaschiger Monitorüberwachung und Untersuchung nur antibiotisch behandelt werden, wenn durch entsprechende klinische Symptomatik der Verdacht auf eine Infektion bestand, nicht jedoch ab einem festgelegten CRP-Grenzwert. Die Auswertung der Daten erfolgte rein retrospektiv.

Ein Problem bei der retrospektiven Datenerhebung ist der fehlende Anspruch auf Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten. Die Erhebung der Daten ist bei retrospektiven Studien abhängig von der Genauigkeit der Dokumentation und der Aktenführung. Auch können keine vollständigen statistischen Aussagen - besonders zur Spezifität - gemacht werden, da die Kinder, die die Studienkriterien nicht erfüllten, nicht vollständig analysiert wurden. Es ist davon auszugehen, dass die hier vorliegenden Untersuchungsergebnisse trotzdem aussagekräftig sind, weil es sich um eine große Studie handelt, bei der ein kompletter Jahrgang mit 1767 Kindern untersucht wurde. Auch die Zahl der Studienkinder, deren Daten genau erhoben wurden, ist mit 691 Kindern hoch.

6.1 Klinik

Eine Aussage über die absolute Häufigkeit der einzelnen klinischen Symptome lässt sich nicht machen, da von den Kindern, die die Studienkriterien nicht erfüllten, die klinischen Symptome nicht erfasst wurden. Ein weiteres Problem, besonders bei der Beurteilung der klinischen Symptomatik, ist die Tatsache, dass es im Nachhinein sehr schwierig ist, die tatsächliche Gesundheitslage anhand der notierten klinischen Symptome zu beurteilen, ohne den Patienten gesehen zu haben, zudem keine standardisierte Datenerhebung stattfand.

Bei der Infektionsdiagnostik von Neugeborenen sind Tachydyspnoe, Temperaturunregelmäßigkeiten und verlängerte Rekapillarisierungszeit sensitive Symptome einer Infektion. Diese Symptome waren bei den Kindern, die antibiotisch behandelt wurden deutlich häufiger vorhanden als bei den unbehandelten Kindern. Auch in der Philip Studie war Tachydyspnoe bei den antibiotisch behandelten Kindern das häufigste klinische Symptom einer Infektion [Philip 2000]. Petechien waren zwar ein sehr häufiges Symptom in der vorliegenden Studie, allerdings waren sie bei antibiotisch behandelten und unbehandelten Kindern gleich häufig vorhanden. In der Literatur wird ebenfalls beschrieben, dass das Auftreten von Petechien kein typisches Infektionszeichen ist [Nyhan 1958].

Zur Differenzierung der klinischen Symptome bzgl. ihrer Sensitivität für eine Infektion und bei der Entscheidung für oder gegen eine antibiotische Therapie kann ein standardisierter klinischer Score hilfreich sein. Der in der vorliegenden Studie zur Auswertung der Daten verwendete klinische Score wurde retrospektiv willkürlich festgelegt. In den Score wurden klinisch häufige bzw. nach der klinischen Erfahrung relevante Symptome aufgenommen und gruppiert. Entsprechend den Vorgaben (d.h. den „Studien“-bedingungen als Goldstandard) weist der Score eine Sensitivität von 97 % auf. Lediglich ein Kind mit einem CRP von 54 mg/l und den klinischen Symptomen Tachydyspnoe, Nasenflügeln und Petechien wurde durch den Score nicht erfasst. Geht man davon aus, dass die meisten Kinder, die die Studienkriterien nicht erfüllten, klinisch unauffällig waren, da sonst mindestens eine CRP-Bestimmung durchgeführt worden wäre, liegt die Spezifität des Scores bei über 90 %. Im nächsten Schritt sollte der Score an einem anderen Patientenkollektiv prospektiv evaluiert werden, um seine Wertigkeit im Klinikalltag zu verifizieren.

6.2 CRP

In fast allen dargestellten Diagrammen ist der CRP-Wert am ersten Lebenstag <5 mg/l. Am ersten Lebenstag waren nur 6 % aller gemessenen CRP-Werte über 10 mg/l erhöht. Selbst von den 85 Kindern, die am ersten Lebenstag klinisch auffällig waren, hatten nur neun Kinder ein CRP über 10 mg/l. Auch von den 46 antibiotisch behandelten Kindern hatten 74 % am ersten Lebenstag ein CRP <5 mg/l, obwohl bei mehr als der Hälfte dieser Kinder die Antibiose bereits am ersten Lebenstag begonnen wurde. Da auch bei knapp 90 % der Kinder, deren Mütter vor der Geburt ein über 20 mg/l erhöhtes CRP hatten, der CRP-Wert am ersten Lebenstag unter 5 mg/l lag, ist davon auszugehen, dass das CRP nicht diaplazentar übertragen wird [Luttkus 1993]. In der vorliegenden Studie war die Sensitivität des CRP am ersten Lebenstag, wie in vielen anderen Studien auch [Benitz 1998, Krediet 1992, Mathers 1987, Tegtmeyer 1992], sehr niedrig, so dass bei normalem CRP eine Infektion nicht ausgeschlossen werden kann. Aufgrund der schlechten Sensitivität ist eine CRP-Bestimmung am ersten Lebenstag bzw. aus dem Nabelschnurblut zur Infektionsdiagnostik bei reifen Neugeborenen nicht gerechtfertigt und kann eingespart werden.

Nach dem ersten Lebenstag sind Sensitivität und Spezifität des CRP in dieser Studie nicht so gut wie in der Literatur beschrieben [Berger 1995, Doellner 1998, Pourcyrous 1991]. Ein Grund für die schlechteren Werte kann sein, dass keine seriellen CRP-Bestimmungen durchgeführt wurden. Mehrere Studien haben gezeigt, dass sich die Sensitivität des CRP stark steigern lässt, wenn man serielle CRP-Bestimmungen durchführt [Berger 1995, Benitz 1998, Kaftan 1998, Mathers 1987, Messer 1996, Tegtmeyer 1992, Pourcyrous 1993]. Es ist anzunehmen, dass in der vorliegenden Studie erhöhte CRP-Werte oder sogar die maximalen CRP-Anstiege einiger Kinder gar nicht erfasst wurden, da keine seriellen oder zumindest regelmäßigen CRP-Kontrollen durchgeführt wurden. Bei den Kindern, bei denen mindestens zwei CRP-Bestimmungen innerhalb der ersten drei Lebenstage durchgeführt wurden und somit annährend von einer seriellen Bestimmung gesprochen werden kann, waren Sensitivität und Spezifität dennoch enttäuschend. Die Spezifität ließe sich etwas verbessern, würde man die Kinder, die ohne klinische Notwendigkeit antibiotisch behandelt wurden, von der Betrachtung ausschließen.

Übereinstimmend mit anderen Studienergebnissen hat der CRP-Verlauf sein Maximum zwischen dem zweiten und vierten Lebenstag [Ainbender 1982, Berger 1995, Powell 1995, Tegtmeyer 1992]. Sogar beim Vorliegen von Risikofaktoren wie vorzeitigem Blasensprung oder präpartalem Fieber der Mutter steigt das CRP erst am zweiten oder dritten Tag an.

In der Literatur wird für das CRP meist ein Grenzwert von 4 mg/l bis 10 mg/l vorgeschlagen, ab dem ein Neugeborenes eine antibiotische Therapie erhalten sollte. Dieser Wert ist zu niedrig, denn der CRP-Wert aller Studienkinder lag im Median bei 9 mg/l am dritten und vierten Lebenstag. Nach den gängigen Grenzwerten von 4 mg/l bis 10 mg/l hätte ungefähr die Hälfte aller Kinder antibiotisch behandelt werden müssen.

Bei den antibiotisch nicht-behandelten Kindern wurden in den ersten drei Lebenstagen CRP-Werte bis 109 mg/l (95. Perzentile 39 mg/l) gemessen. Alle diese Kinder konnten ohne Komplikationen mit CRP-Werten <20 mg/l nach Hause entlassen werden. Nach Hochrechnung der Anzahl von CRP-Erhöhungen auf den kompletten Jahrgang hatten 229, 101 bzw. 63 Kinder CRP-Werte ≥20, ≥30 bzw. ≥40 mg/l. Diese Kinder stehen im Kontrast zu einem einzigen Kind, das man einen Tag hätte früher behandeln können, wenn man es aufgrund des CRP-Wertes von 66 mg/l bereits behandelt hätte und nicht erst, nachdem es klinisch auffällig geworden war. Somit lässt sich eine antibiotische Behandlung klinisch unauffälliger Kinder nur aufgrund eines erhöhten CRP-Wertes nicht rechtfertigen, auf jedem Fall nicht bis zu einem Grenzwert von 40 mg/l, da ohne erkennbaren Vorteil für die behandelten Kinder die Zahl umsonst behandelter Kinder zu hoch ist. Bei CRP-Werten größer als 40 mg/l (95. Perzentile der unbehandelten Kinder) würden ca. 60 Kinder umsonst behandelt. Diese Behandlungsfrequenz erscheint annehmbar, vor allem auch in Anbetracht der Studienergebnisse von Dammann, wonach eine Erhöhung der Interleukine, die wiederum zu einer Erhöhung des CRP führt, im Tierexperiment zu Hirnschäden beim Neugeborenen führen kann [Dammann 1998]. Noch sinnvoller scheint die Interleukine direkt zu messen und sich nach diesen Ergebnissen zu richten.

In der vorliegenden Studie fiel außerdem auf, dass die Kinder, deren klinische Symptomatik sich unter der antibiotischen Therapie schnell und deutlich besserte, ein stärker erhöhtes CRP hatten als die Kinder, deren klinische Symptomatik sich unter der antibiotischen Therapie nicht bzw. nur langsam besserte. Die meisten Kinder der ersten Gruppe wurden ab dem zweiten oder dritten Lebenstag antibiotisch behandelt. Bei diesen Kindern ist die rasche Besserung der Klinik nach Beginn der Antibiose und der zeitliche Verlauf der Erkrankung, mit Maximum am zweiten oder dritten Lebenstag, typisch für eine erfolgreich behandelte bakterielle Infektion. Bei den Kindern der zweiten Gruppe, die trotz antibiotischer Therapie länger klinisch auffällig waren, wurde die Antibiose meist schon am ersten Lebenstag begonnen, so dass Anpassungsstörungen oder andere nicht-bakterielle Ursachen für den klinischen Zustand des Neugeborenen verantwortlich gemacht werden müssen. Hier kann der fehlende CRP-Anstieg richtungweisend sein.

Nicht jedes klinisch auffällige Kind muss also antibiotisch behandelt werden. Aber man wird sich nicht trauen, klinisch auffällige Kinder nicht antibiotisch zu behandeln. Sollte es nach Ansetzten der Antibiose zu keiner deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik oder zu keinem CRP-Abfall kommen, kann man erwägen, die Antibiose nach zwei Tagen abzusetzen.

6.3 Leukozyten

In einigen Veröffentlichungen wird die Meinung vertreten, die Leukopenie sei ein sensitiver Anzeiger einer Infektion beim Neugeborenen [Gerdes 1991, Gerdes 1994, Manroe 1979]. Obwohl in der hier vorliegenden Studie sehr viele Leukozytenbestimmungen durchgeführt wurden, zeigten nur drei Kinder eine Leukopenie <5000 Leukozyten/µl aber davon keines klinische Symptome, die eine Antibiose veranlassten. Auch eine Leukozytose scheint kein guter Parameter zur Infektionsbeurteilung beim Neugeborenen zu sein, da sie bei antibiotisch behandelten und nicht behandelten Kindern gleich häufig war, unabhängig vom Grenzwert.

6.4 I/T-Ratio

Einige Autoren [Mathers 1987, Manroe 1979, Rodwell 1988] messen der I/T-Ratio in der Infektionsdiagnostik große Bedeutung bei. Andere Studien sehen die Bedeutung der I/T-Ratio bei der Infektionsbeurteilung eher gering [Escobar 1999, Krediet 1992]. Problematisch ist, dass keine einheitliche Definition für reife und unreife neutrophile Granulozyten verwendet wird. Außerdem wird die Unterscheidung stark von der Erfahrung und subjektiven Meinung des Untersuchers beeinflusst. In Studien kann die I/T-Ratio zwar gut sein, im Klinikalltag mit durch Schichtdienst häufig wechselndem Laborpersonal allerdings nicht. In dieser Studie kann zur I/T-Ratio keine Aussage gemacht werden, da die I/T-Ratio zu selten bestimmt wurde.

6.5 Blutkultur

Bei der geringen Zahl an Blutkulturen (n=55) und der noch kleineren Anzahl positiver Blutkulturen (n=7) ist es unmöglich, Berechnungen bezüglich der Sensitivität und Spezifität einer positiven Blutkultur in der Infektionsdiagnostik vorzunehmen. Nur fünf von 44 Kindern, die antibiotisch behandelt und bei denen eine Blutkultur untersucht wurde, hatten eine positive Blutkultur. Es ist bekannt, dass nur etwa die Hälfte aller Kinder mit bakterieller Sepsis eine positive Blutkultur haben [Gerdes 1994]. In der Literatur wird außerdem beschrieben, dass Blutkulturen bei lokalisierten Infektionen wie Meningitis und Pneumonie häufig negativ sind [Gerdes 1994, Pourcyrous 1993, Squire 1979]. Dies zeigte sich auch in der vorliegenden Studie, allerdings bei sehr geringer Fallzahl: fünf von sechs Kindern mit der Diagnose Pneumonie hatten negative Blutkulturen. Bei zwei Kindern, die wegen Verdacht auf Meningitis antibiotisch behandelt wurden, waren die Blutkulturen ebenfalls negativ. Bei einem dieser Kinder konnte Staphylokokkus aureus im Liquor sowie im Rachen- und Nabelabstrich nachgewiesen werden. Dabei ist Staphylokokkus aureus ein eher ungewöhnlicher Keim für eine early onset Infektion und könnte auch eine Kontamination sein.

Betrachtet man den CRP-Verlauf, dann fällt auf, dass am zweiten Lebenstag der mediane CRP-Wert der antibiotisch behandelten und unbehandelten Kinder mit negativer Blutkultur bei 30 mg/l liegt, während der mediane CRP-Wert bei den Kindern mit positiver Blutkultur nur maximal 18 mg/l erreicht. Das ist widersprüchlich zu den Ergebnissen anderer Studien, in denen die CRP-Werte der Kinder mit positiver Blutkultur höher waren als bei den Kindern mit negativer Blutkultur [Adhikari 1986,

Pourcyrous 1991]. Es ist anzunehmen, dass einige der Kinder trotz negativer Blutkultur eine Infektion hatten. Bei 13 % der negativen Blutkulturen erhielten die Mütter präpartal Antibiotika, so dass dies ein Grund für das negative Blutkultur-Ergebnis sein kann. Ein anderer Grund dafür, dass der CRP-Verlauf der Kinder mit positiver Blutkultur niedriger ist als in der Gruppe mit negativer Blutkultur, könnten mögliche Kontaminationen der Blutkulturen sein. Staphylokokkus epidermis und vergrünende Kokken sind keine typischen Erreger der neonatalen early onset Sepsis sondern sprechen eher für eine Verunreinigung [Kaftan 1998, Klein 1995, Tegtmeyer 1992].

Bei positiver Blutkultur und gleichzeitiger deutlicher klinischer Symptomatik wird kein Neonatologe zögern, eine antibiotische Therapie zu starten. Meist muss jedoch vor Eintreffen der mikrobiologischen Ergebnisse die Entscheidung gefällt werden, ob eine antibiotische Therapie eingeleitet werden soll oder nicht. Der Nachteil der Blutkultur als Beweis für oder gegen eine Infektion liegt sicher in der späten Verfügbarkeit der Ergebnisse. Zudem kann bei negativer Blutkultur eine Infektion nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Blutkultur eignet sich daher zwar für eine nachträgliche Bestätigung einer bakteriellen Infektion und zur Adaption des Antibiotikums nach Antibiogramm, nicht jedoch zur Frühdiagnose der neonatalen bakteriellen Infektion.

6.6 Abstriche

Am häufigsten wurden Ohr-, Rachenabstriche und Magensaft untersucht. Viele der antibiotisch behandelten und klinisch auffälligen Kinder hatten mindestens einen positiven Abstrich. Der Anteil positiver Abstriche war aus Nase und Ohr am höchsten, so dass diese Abstriche zum Screening empfohlen werden könnten. Eine sinnvolle Empfehlung zur Durchführung von Abstrichen kann allerdings nicht gegeben werden, denn je mehr Abstriche gemacht wurden, desto mehr verschiedene Keime wurden gefunden. Außerdem kann kein Abstrich als eindeutig unnötig eingestuft werden, da keiner der Abstriche immer durch andere Abstriche miterfasst wurde. Ein positiver Abstrich war bei keinem der Kinder der alleinige Anlass für eine antibiotische Therapie. Auffällig ist, dass bei den antibiotisch behandelten Kindern, die eine positive Blutkultur hatten, die zusätzlich entnommenen Abstriche alle negativ waren. Das zeigt die geringe Bedeutung, die Abstrichen bei der Entscheidung zur Antibiose zukommt. In anderen Studien wurde ebenfalls gezeigt, dass Abstriche keinen direkten Einfluss auf die Entscheidung zur antibiotischen Behandlung haben [Zuerlein 1990].

6.7 Risikofaktoren

In dem untersuchten Jahrgang wurden 3 % der Reifgeborenen antibiotisch behandelt. Vergleicht man die hier erhobenen Daten mit der aktuell größten Studie von Philip (Anhang Tabelle 26) [Philip 2000], in der 5,6 % der Reifgeborenen antibiotisch behandelt wurden, so ist die um fast 50 % geringere Rate antibiotischer Behandlungen vor allem darauf zurückzuführen, dass in der Neonatologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in der I. Universitätsfrauenklinik deutlich weniger Kinder allein auf Grund von Risikofaktoren antibiotisch behandelt wurden (0,3 % in der I. Universitätsklinik und 2,9 % in der Philip Studie). Die Prozentzahl der wegen klinischer Symptomatik behandelter Kinder ist nahezu identisch (2,6 % und 2,8 %).

Bei präpartalem Fieber der Mutter und/oder präpartal erhöhtem CRP der Mutter war der Anteil der antibiotisch behandelten Kinder gegenüber dem Gesamtkollektiv deutlich erhöht. Die CRP-Werte der Kinder in den Risikogruppen mit Fieber und/oder erhöhtem CRP der Mutter waren am zweiten und dritten Tag deutlich erhöht, und diese Kinder waren häufiger klinisch auffällig. Auch in der Studie von Philip [Philip 2000] war präpartales Fieber der Mutter der häufigste Risikofaktor, der zu einer CRP-Erhöhung und damit zu einer antibiotischen Behandlung führte. Kinder, deren Mütter vor der Geburt antibiotisch behandelt wurden, waren nicht häufiger klinisch auffällig, noch hatten sie, verglichen mit dem Gesamtkollektiv, höhere CRP-Werte am ersten Lebenstag.

In der vorliegenden Studie konnte kein erhöhtes Risiko einer neonatalen Sepsis im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Blasensprung nachgewiesen werden. Die Kinder waren nicht häufiger klinisch auffällig und wurden daher auch nicht häufiger antibiotisch behandelt. Selbst bei einem Blasensprung über 36 Stunden Dauer waren die medianen CRP-Werte der nicht antibiotisch behandelten Kinder unauffällig. Ursächlich dafür, dass bei den Kindern mit einem vorzeitigen Blasensprung kein erhöhtes Risiko einer neonatalen Infektion gezeigt werden konnte, könnte die insgesamt geringe Fallzahl an Kindern mit einem Blasensprung über zwölf Stunden sein. Zusätzlich wird in der Literatur meist auf den Zusammenhang zwischen vorzeitigem Blasensprung und einer Infektion mit B-Streptokokken eingegangen. Da in der vorliegenden Studie die Zahl an Infektionen mit B-Streptokokken sehr niedrig war, konnte diesbezüglich keine Korrelation hergestellt werden. Außerdem waren Frühgeborene von der Studie ausgeschlossen, so dass die Frühgeburtlichkeit als potenzierender Risikofaktor für eine Infektion nicht vorhanden war.

Nur aufgrund von Risikofaktoren wurden in der vorliegenden Studie vier Kinder antibiotisch behandelt, obwohl sie keinerlei Auffälligkeiten in der Klinik oder in den Laborwerten zeigten. Dass reife asymptomatische Neugeborene vor dem Eintreffen eines negativen Blutkulturergebnisses lediglich aufgrund von Risikofaktoren antibiotisch behandelt werden sollten, scheint selbst bei einem Blasensprung über 36 Stunden nicht nötig zu sein. Bei Fieber der Mutter unter der Geburt könnte dieses Vorgehen deshalb gerechtfertigt sein, weil in dieser Risikogruppe häufiger Infektionen auftraten. Wären aus dieser Hochrisikogruppe alle Kinder behandelt worden, hätte man ca. 50 % zuviel behandelt. Allerdings ist diese Zahl nicht vollständig, da die Kinder, die die Studienkriterien nicht erfüllten nicht berücksichtigt wurden. Auf jeden Fall sollten Kinder, die Risikofaktoren wie Blasensprung über zwölf Stunden, Fieber der Mutter und erhöhtem CRP der Mutter ausgesetzt waren, kontinuierlich Monitor- und engmaschig klinisch überwacht werden [Roos 1997]. Da auch beim Vorliegen von Risikofaktoren das CRP erst nach 24 Stunden ansteigt, ist eine CRP-Bestimmung vor diesem Zeitpunkt nicht sinnvoll.

Auffällig ist, dass die Kinder von Erstgebärenden in der ersten Lebenswoche doppelt so häufig CRP-Erhöhungen über 10 mg/l hatten wie die Kinder von Mehrfachgebärenden. Grund dafür könnte die traumatisierende Geburt durch den engeren Geburtskanal bei Erstgebärenden sein, was zu mehr Geburtsverletzungen wie Hämatomen, Kephalhämatomen und somit zu einer CRP-Erhöhung führen kann [Ainbender 1982, Berger 1995, Pourcyrous 1993, Powell 1995]. Dafür würde auch sprechen, dass bei einer Entbindung per primärer Sectio - als weniger traumatisierende Geburtsform - weniger Kinder eine CRP-Erhöhung hatten.

Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko einer Infektion oder CRP-Erhöhung nach der Gabe von Prostaglandinen bzw. Oxitozin. Diese Ergebnisse sind widersprüchlich zu den Ergebnissen anderer Studien [Ladfors 1998, Luttkus 1993] und auch gegen obige Überlegungen, da der Einsatz von Prostaglandinen oder Oxitozin vor allem bei langem Geburtsverlauf bzw. Geburtsstillstand zu erwarten ist.

In der Literatur [Gerdes 1991, Gerdes 1994, St Geme 1984, Washburn 1965] wird beschrieben, dass männliche Neugeborene für Infektionen anfälliger sind als weibliche Neugeborene. Auch die hier vorliegenden Studie hat das bestätigt. Bei gleichen Geburtsbedingungen und Risikofaktoren wurden doppelt so viele männliche wie weibliche Neugeborene antibiotisch behandelt. Dabei erfolgte die Behandlung nicht willkürlich, sondern beruhte darauf, dass in den ersten Lebenstagen deutlich mehr männliche Neugeborene klinisch auffällig waren. Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung der einzelnen klinischen Symptome, so sind keine Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Neugeborenen feststellbar. Auch der CRP-Verlauf der männlichen und weiblichen Neugeborenen in der ersten Lebenswoche ist annähernd gleich. Die Ursache für die höhere Infektanfälligkeit männlicher Neugeborener ist weiterhin unbekannt.

7 Zusammenfassung

Die neonatale Sepsis kommt mit 1 bis 5 pro 1000 Lebendgeborene selten vor, hat aber häufig einen rasch progredienten Verlauf und dadurch eine hohe Mortalität von 20 % bis 75 %. Eine sehr frühe Diagnosestellung ist daher besonders wichtig, andererseits aber schwierig, da die klinische Symptomatik unspezifisch und die vorhandenen Laborparameter unzuverlässig sind. Deshalb werden, um auf der sicheren Seite zu sein, immer noch sehr viele Neugeborene antibiotisch behandelt - Schätzungen nach 10 bis 23 mal mehr, als wirklich infiziert sind.

Um die Häufigkeit einer ungerechtfertigten antibiotischen Therapie zu reduzieren, wurde in der Neonatologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in der I. Universitätsfrauenklinik München ein Procedere festgelegt, wonach die Neugeborenen unter engmaschiger Monitorüberwachung und Untersuchung nur bei entsprechender klinischer Symptomatik und nicht bereits ab einem festgelegten CRP-Grenzwert antibiotisch behandelt werden sollten. Von diesen Kindern wurden im Rahmen der hier vorliegenden Studie retrospektiv Daten zu klinischen Symptomatik, Anamnese, Risikofaktoren, Geburtsverlauf und Laborwerten aus der ersten Lebenswoche erfasst. Analysiert wurden dabei die reifen Neugeborenen eines ganzen Jahrganges mit einem Blasensprung über zwölf Stunden oder mindestens einer CRP-Bestimmung im Beobachtungszeitraum der ersten Lebenswoche.

Der mediane CRP-Wert der Studienkinder lag in den ersten Lebenstagen bei 9 mg/l. Der üblicherweise verwendete CRP-Grenzwert von 10 mg/l, ab dem ein reifes Neugeborenes antibiotisch behandelt werden soll, liegt also für die ersten Lebenstage deutlich zu niedrig. Mit einem solchen Grenzwert wäre fast die Hälfte aller Kinder antibiotisch behandelt worden. Die 95. Perzentile der CRP-Werte aller antibiotisch nicht-behandelten Kinder lag bei 40 mg/l, der höchste Wert bei 109 mg/l. Alle diese Kinder konnten ohne Komplikationen und ohne antibiotische Therapie gesund entlassen werden. Trotzdem kann bei CRP-Erhöhungen über 40 mg/l eine antibiotische Therapie selbst bei fehlender klinischer Symptomatik indiziert sein, weil die Entstehung von Hirnschäden durch erhöhte Interleukinspiegel beschrieben wurde. Bei einem solchen Vorgehen wären von 1534 reifen Neugeborenen aus dem untersuchten Jahrgang ca. 60 Kinder umsonst behandelt worden, was aber unter oben genannter Sachlage annehmbar scheint. Bei niedrigeren CRP-Grenzwerten ist die Zahl umsonst behandelter

Kinder deutlich höher, ohne dass ein Vorteil für die zusätzlich antibiotisch behandelten Kinder erkennbar ist.
Die Risikofaktoren mütterliches Fieber und präpartal erhöhtes CRP der Mutter führten sehr häufig zu einem Anstieg des CRP beim Kind, zu klinischen Symptomen und demzufolge zu einer antibiotischen Therapie. Dagegen besaßen vorzeitiger Blasensprung über zwölf Stunden, präpartale Leukozytose und Antibiose der Mutter nur einen geringen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer antibiotischen Behandlung.

Aus den vorliegenden Daten lassen sich folgende Empfehlungen für das Procedere bei reifen Neugeborenen ableiten:
Aufgrund der schlechten Sensitivität und Spezifität ist eine CRP-Bestimmung am ersten Lebenstag bzw. aus dem Nabelschnurblut nicht geeignet, eine antibiotische Therapie der early onset Sepsis bei reifen Neugeborenen zu indizieren. Die Bedeutung des CRP liegt eher darin, eine bakterielle Infektion im weiteren Krankheitsverlauf zu bestätigen oder auszuschließen.
Klinisch unauffällige reife Neugeborene mit Risikofaktoren sollten engmaschig untersucht, besser noch, kontinuierlich am Monitor überwacht werden, um bei einer Verschlechterung der Symptomatik rechtzeitig die Indikation zu einer antibiotischen Therapie stellen zu können. Eine CRP-Bestimmung sollte bei diesen Kindern, auch bei vorhandenen Risikofaktoren, erst 24 bis 48 Stunden nach Geburt bzw. nach Beginn der antibiotischen Therapie durchgeführt werden.
Bei klinisch auffälligen reifen Neugeborenen kann der im Rahmen dieser Studie anhand aller beschriebenen Symptome entwickelte klinische Score bei der differenzierten Betrachtung der Symptome bzgl. ihrer Sensitivität und Spezifität für eine neonatale Infektion helfen. Von allen gefundenen Symptomen waren Tachydyspnoe und Kreislaufsymptome die sensitivsten für eine behandlungsbedürftige Infektion. Falls die klinische Symptomatik leicht und unspezifisch ist, kann - unter Beobachtung - mit der antibiotischen Therapie unter Umständen noch gewartet werden. In diesen Fällen kann eine CRP-Bestimmung 24 bis 48 Stunden nach Beginn dieser Symptomatik helfen, die Situation erneut zu evaluieren. Alle Kinder mit klinischer Symptomatik und einem CRP über 40 mg/l sollten ebenso antibiotisch behandelt werden wie solche mit ersten klinischen Symptomen, die mit hoher Sensitivität für eine behandlungsbedürftige Infektion sprechen.

8 Literaturverzeichnis

Adhikari M, Coovadia HM, Coovadia YM, Smit SY, Moosa A
Predictive value of C-reactive protein in neonatal septicaemia
Ann Trop Paediatr 6 (1986) 37-40

Ainbender E, Cabatu EE, Guzman DM, Sweet AY
Serum C-reactive protein and problems of newborn infants
J Pediatr 101 (1982) 438-440

Allen SR
Management of asymptomatic term neonates whose mothers received intrapartum antibiotics-Part 2: Diagnostic tests and management strategies
Clin Pediatr 36 (1997) 617-624

Bauer K
Fetale und Neonatale Infektionen
In „Pädiatrie“
Speer CP, Gahr M (Hrsg.), Springer Verlag Berlin Heidelberg 2001
1.Auflage, 220-231

Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P
Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection
Pediatrics 102 (1998) E41

Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S
Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia
Eur J Pediatr 154 (1995) 138 – 144

Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F
Interleukin-6: A sensitive parameter for early diagnosis of neonatal bacterial infection
Pediatrics 93 (1994) 54-58

Chan DKL, Ho LY
Usefulness of C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis
Singapore Med J 38 (1997) 252-255

Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, Pacifico L
C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: Influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection
Clin Chem. 49 (2003) 60-68

Christensen RD, Rothstein G
Pitfalls in the interpretation of leukocyte counts of newborn infants
Am J Clin Pathol 72 (1979) 608-611

Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C
Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review
Pediatr Infect Dis J 14 (1995) 362-366

Dammann O, Leviton A
Infection remote from the brain, neonatal white matter damage, and cerebral palsy in the preterm infant
Semin Pediatr Neurol 5 (1998) 190-201

Dobson SR, Isaacs D, Wilkinson AR, Hope PL
Reduced use of surface cultures for suspected neonatal sepsis and surveillance
Arch Dis Child 67 (1992) 44-47

Doellner H, Arntzen KJ, Haereid PE, Aag S, Austgulen R
Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis
J Pediatr 132 (1998) 295-299

Dollner H, Vatten L, Austgulen R
Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumor necrosis factor receptors an soluble adhesion molecules
J Clin Epidemiol. 54 (2001) 1251-1257

Ehl S, Gering B, Bartmann P, Hogel J, Pohlandt F
C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection.
Pediatrics 99 (1997) 216-221

Escobar GJ
The neonatal „sepsis work-up“: Personal reflections on the development of an evidence-based approach toward newborn infections in a managed care organization
Pediatrics 103 (1999) 360-373

Fowlie PW, Schmidt B
Diagnostic tests for bacterial infection from birth to 90 days – a system review
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 78 (1998) F92-F98

Gerdes JS
Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis.
Clin Perinatol 18 (1991) 361-381

Gerdes JS
Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis.
Isr J Med Sci 30 (1994) 430 – 441

Griffin MP, Moorman JR
Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis
Pediatrics 107 (2001) 97-104

Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJF, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJM, Eerenberg –Belmer AJM, Thijs LG, Aarden LA
Increased Plasma Levels of Interleukin-6 in Sepsis
Blood 74 (1989) 1704-1710

Hickey SM, McCracken G Jr
Part two: Postnatal Bacterial Infections
In "Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant. Volume One"
Fanaroff AA, Martin RJ (Ed.); Mosby-Year Book
St.Louis, MO, USA, 1997, sixth edition, 717-733

Janeway CA jr., Travers P
Chapter 9: Host Defense Against Infection
In "Immunobiology"
Janeway CA jr., Travers P (Ed.); Current Biology
Garland Publishing Inc., New York 1994, 9:1-9:26

Kaftan H, Kinney JS
Early onset neonatal bacterial infections
Semin Perinatol 22 (1998) 15-24

Kishimoto T, Akira S, Taga T
Interleukin-6 and Its Receptor: A Paradigm for Cytokines
Science 258 (1992) 593-597

Klein JO, Marcy SM
Bacterial Sepsis and Meningitis
In "Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant"
Remington JS, Klein JO (Ed.) W.B. Saunders Company
Philadelphia, Pennsylvania USA, 1995, fourth edition, 860-890

Krediet T, Gerards L, Fleer A, Stekelenburg G
The predictive value of CRP and I/T-ratio in neonatal infection
J Perinat Med 20 (1992) 479-485

Küster H, Riemann K, Lipowsky G
CRP is not useful for initiation of antibiotic therapie in early-onset sepsis
Biol Neonate 2001; 80 (4): 313-328

Ladfors L, Tessin I, Mattsson LA, Eriksson M, Seeberg S, Fall O
Risk factors for neonatal sepsis in offspring of women with prelabor rupture of membranes at 34-42 weeks
J Perinat Med 26 (1998) 94-101

Linderkamp O
Erkrankungen in der Neugeborenenperiode, Infektionen des Neugeborenen
In: „Pädiatrie"
Niessen KH (Hrsg.)
Chapman & Hall-Weinheim, 1996, 4.Auflage, 144-149

Luttkus A, Windel K, Dudenhausen JW
Prospektive Untersuchung über die klinische Wertigkeit des C-reaktiven Proteins beim Amnioninfektionssyndrom
Z.Geburtsh. u. Perinat. 197 (1993) 31-37

Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R
The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells
J Pediatr 95 (1979) 89-98

Manucha V, Rusia U, Sikka M, Faridi MM, Madan N
Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis
J Paediatr Cild Health 38 (2002) 459-464

Marks MI, Welch DF
Diagnosis of bacterial infections of the newborn infant
Clin Perinatol 8 (1981) 537ff

Mathers NJ, Pohlandt F
Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection
Eur J Pediatr 146 (1987) 147-151

Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U
Evaluation of interleukine-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection
J Pediatr 129 (1996) 574-580

Nyhan WL, Fousek MD
Septicemia of the newborn
Pediatrics 22 (1958) 268-278

Panero A, Pacifico L, Rossi N, Manusco G, Stegagno M, Chiesa C
Interleukin 6 in neonates with early and late onset infection
Pediatr Infect Dis J (1997) 370-375

Philip AG, Hewitt JR
Early diagnosis of neonatal sepsis
Pediatrics 65 (1980) 1036-1041

Philip AG
White blood cells and acute phase reactants in neonatal sepsis
Pediatrie 39 (1984) 371-378

Philip AG
Response of C-reactive protein in neonatal Group B streptococcal infection
Pediatr Infect Dis 4 (1985) 145-148

Philip AG, Mills PC
Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to well-baby nursery
Pediatrics 106 (2000) E4

Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP
Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders
Pediatrics 92 (1993) 431-435

Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Barrett FF, Jennings W, Lockey T
Acute phase reactants in neonatal bacterial infection
J Perinatol 11 (1991) 319-325

Powell KR, Marcy SM
Laboratory Aids for Diagnosis of Neonatal Sepsis
In "Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant"
Remington JS, Klein JO (Ed.) W.B. Saunders Company
Philadelphia, Pennsylvania USA, 1995, fourth edition, 1223-1240

Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA
Score for neonatal acute physiology: A physiologic severity index for neonatal intensive care
Pediatrics 91 (1993) 617-623

Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI
Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system
J Pediatr 112 (1988) 761-767

Roos R
Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bakterieller Infektionen des Neugeborenen
Perinatal Medizin 9 (1997) 85-86

Russell GAB, Smyth A, Cooke RWI
Receiver operating characteristic curves for comparison of serial neutrohil band forms and C reactive protein in neonates at risk of infection
Arch Dis Child 67 (1992) 808-812

Squire E, Favara B, Todd J
Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases
Pediatrics 64 (1979) 60-64

Schelonka RL, Yoder BA, desJardins SE, Hall RB, Butler J
Peripheral leukocyte count and leukocyte indexes in healthy newborn term infants
J Pediatr 125 (1994) 603-606

Schelonka RL, Yoder BA, Hall RB, Trippett TM, Louder DS, Hickman JR, Guerra CG
Differentiation of segmented and band neutrophils during the early newborn period
J Pediatr 127 (1995) 298-300

Schelonka RL, Infante AJ
Neonatal immunology
Semin Perinatol 22 (1998) 2-14

Siegel JD, McCracken GH
Sepsis neonatorum
NEJM 304 (1981) 642-647

St Geme JW, Murray DL, Carter J, Hobel CJ, Leake RD, Anthony BF, Thibeault DC, Ross IB, Drage JS
Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management
J Pediatr 104 (1984) 608-613

Tegtmeyer FK, Horn C, Richter A, van Wees J
Elastase α_1 protease inhibitor complex, granulocyte count, ratio of immature to total granulocyte count, and C-reactive protein in neonatal septicemia
Eur J Pediatr 151 (1992) 353-356

Töllner U
Early diagnosis of septicemia in the newborn
Eur J Pediatr 138 (1982) 331-337

Washburn AH
Blood cells in healthy young infants
Am J Dis Child 50 (1935) 413-430

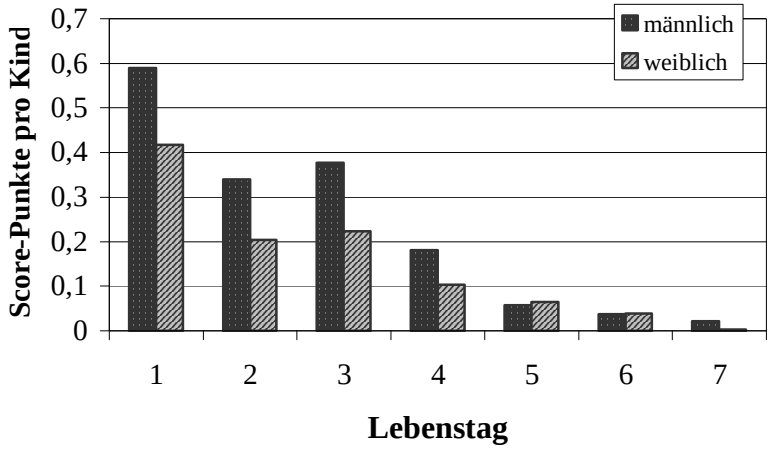
Washburn TC, Medearis DN, Childs B
Sex differences in susceptibility to infections
Pediatrics (1965) 57-64

Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR
No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed?
Pediatrics 95 (1995) 803-806

Zuerlein TJ, Butler JC, Yeager TD
Superficial cultures in neonates sepsis evaluation. Impact on antibiotic decision making
Clin Pediatr 29 (1990) 445-447

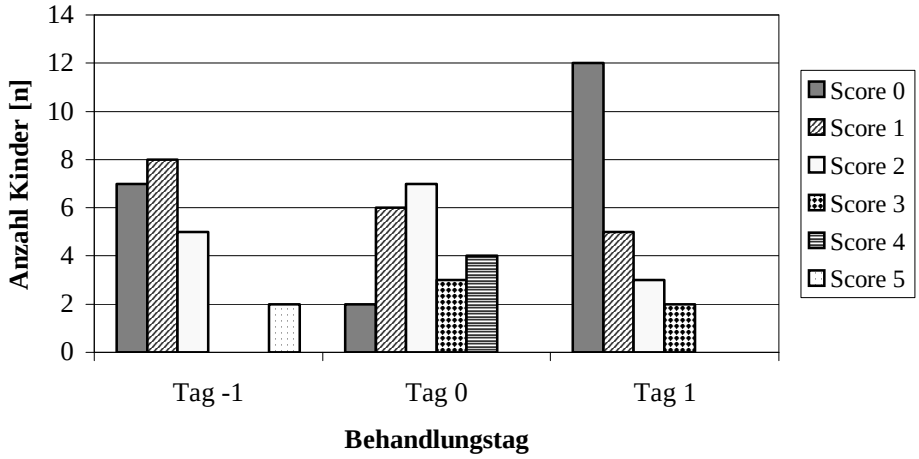
9 Anhang

9.1 Anhang-Abbildungen



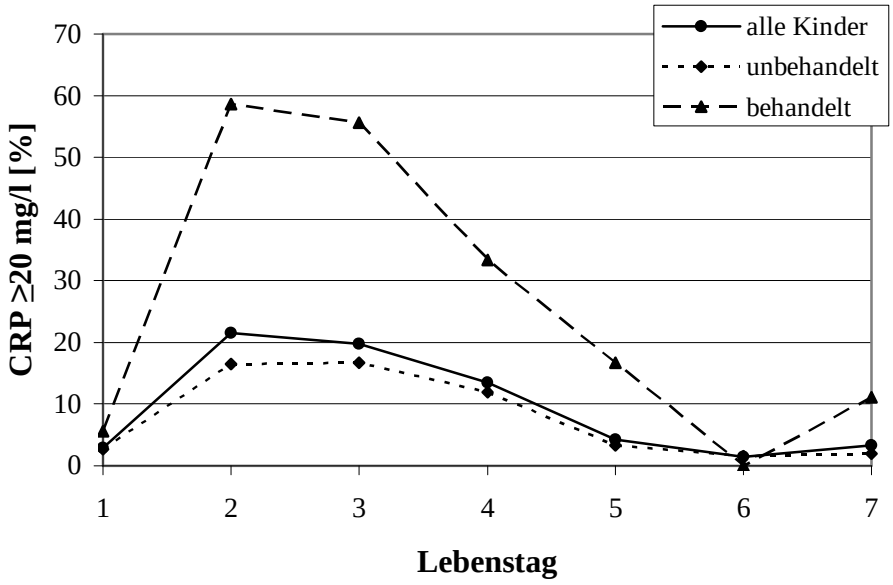
Anhang Abbildung 28: Score-Punkte und Geschlecht

Dargestellt sind die durchschnittlichen Score Punkte von männlichen und weiblichen Neugeborenen in der ersten Lebenswoche.



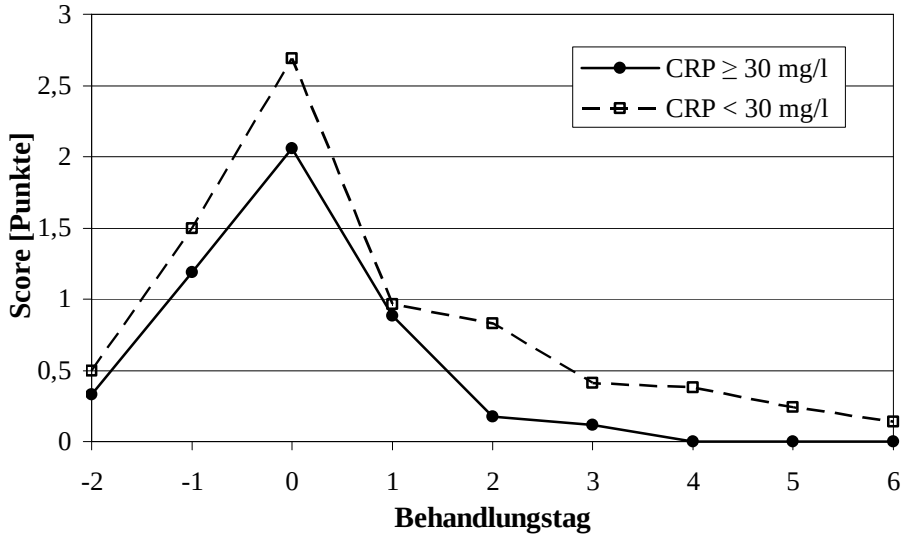
Anhang Abbildung 29: Klinischer Score und Antibiose

Dargestellt ist die Anzahl [n] der 22 Kinder die ab dem zweiten oder dritten Lebenstag antibiotisch behandelt wurden mit den jeweiligen Score-Punkten am Tag vor Beginn der antibiotischen Therapie (Tag -1), zu Beginn der antibiotischen Therapie (Tag 0) und am Tag nach Beginn der Antibiose (Tag 1).



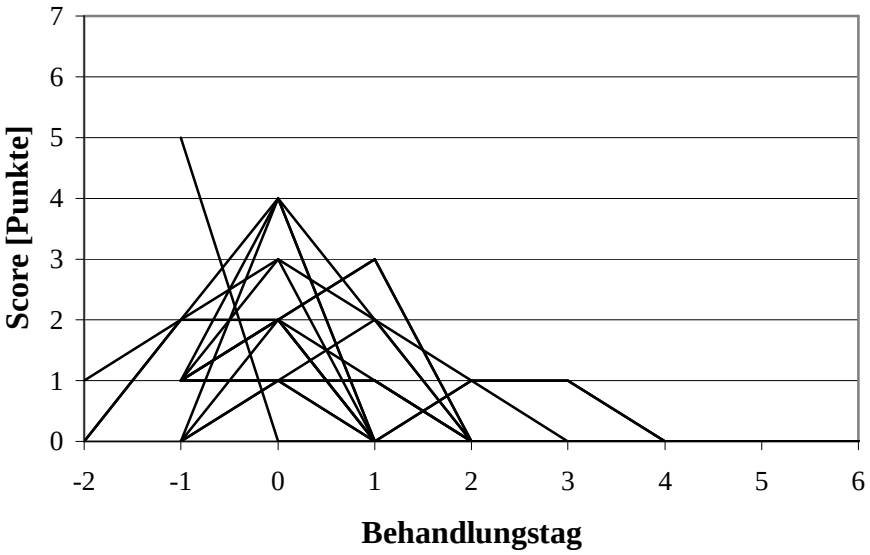
Anhang Abbildung 30: Anteil erhöhter CRP-Werte ≥20 mg/l

Dargestellt ist der prozentuale Anteil von CRP-Werten ≥20 mg/l bei den antibiotisch behandelten und unbehandelten Kindern in der ersten Lebenswoche.



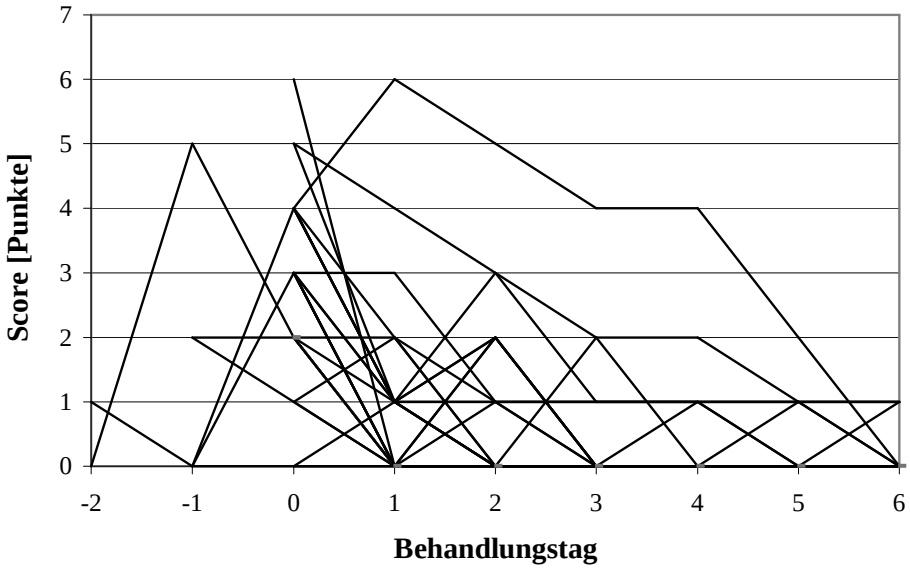
Anhang Abbildung 31: Klinischer Score in Abhängigkeit des CRP am ersten Behandlungstag (Mittelwerte)

Dargestellt sind die Mittelwerte der Score-Verläufe der antibiotisch behandelten Kinder mit einem CRP ≥30 mg/l (n=17) oder <30 mg/l (n=29) am ersten Behandlungstag.



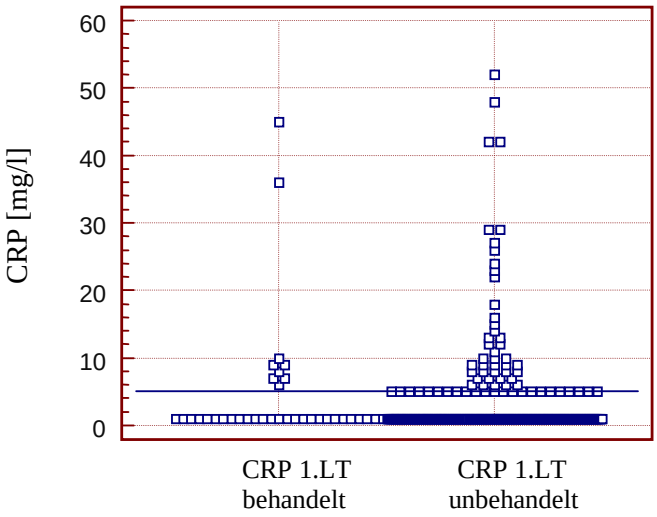
Anhang Abbildung 32: Einzelverläufe des klinischen Scores bei den antibiotisch behandelten Kindern mit CRP ≥30 mg/l am ersten Behandlungstag

Dargestellt sind die Einzelverläufe des klinischen Scores von 17 antibiotisch behandelten Kindern mit einem CRP ≥30 mg/l am Behandlungstag. Der Ausreißer am Tag –1 mit sechs Scorepunkten ist bedingt durch die 24-Stunden Grenze bei Erhebung der Daten.



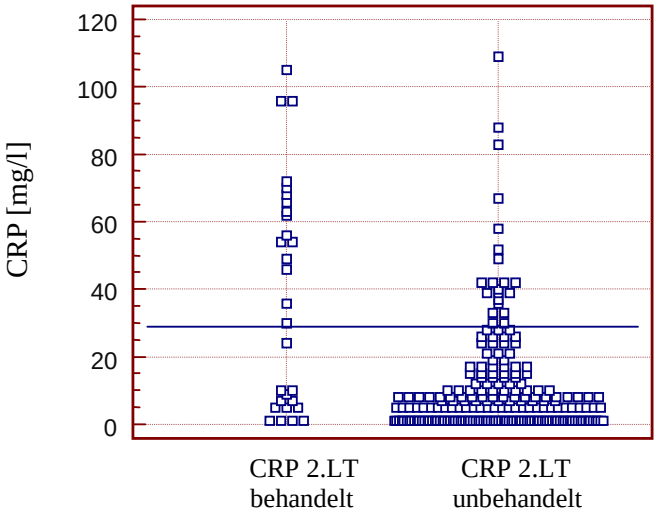
Anhang Abbildung 33: Einzelverläufe des klinischen Scores bei den antibiotisch behandelten Kinder mit CRP <30 mg/l am ersten Behandlungstag

Dargestellt sind die Einzelverläufe des klinischen Scores von 29 antibiotisch behandelten Kindern mit einem CRP <30 mg/l am Behandlungstag.



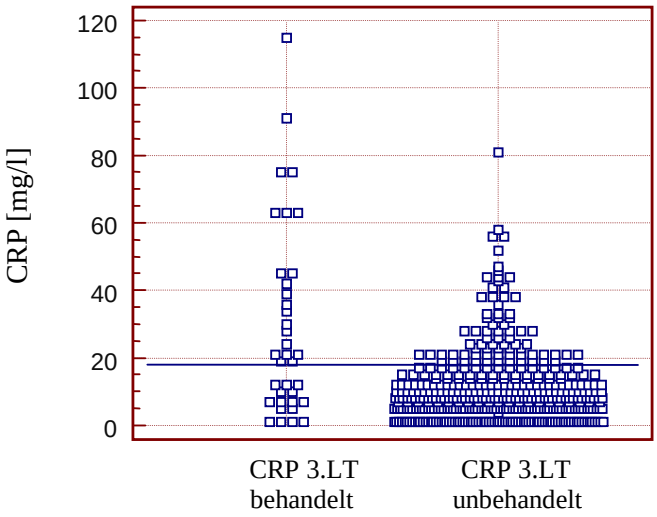
Anhang Abbildung 34: Box-plot - CRP am ersten Lebenstag mit antibiotischer Therapie als Goldstandard

Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der CRP-Werte von 36 antibiotisch behandelten und 415 unbehandelten Kindern am 1. Lebenstag (LT).



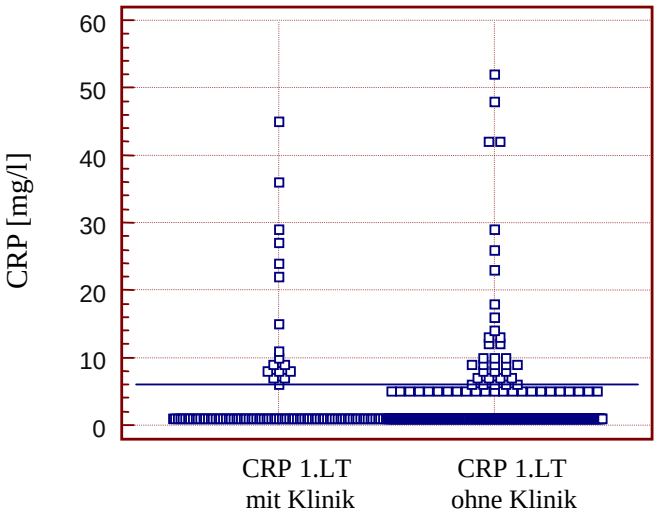
Anhang Abbildung 35: Box-plot - CRP am zweiten Lebenstag mit antibiotischer Therapie als Goldstandard

Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der CRP-Werte von 29 antibiotisch behandelten und 212 unbehandelten Kindern am 2. Lebenstag (LT).



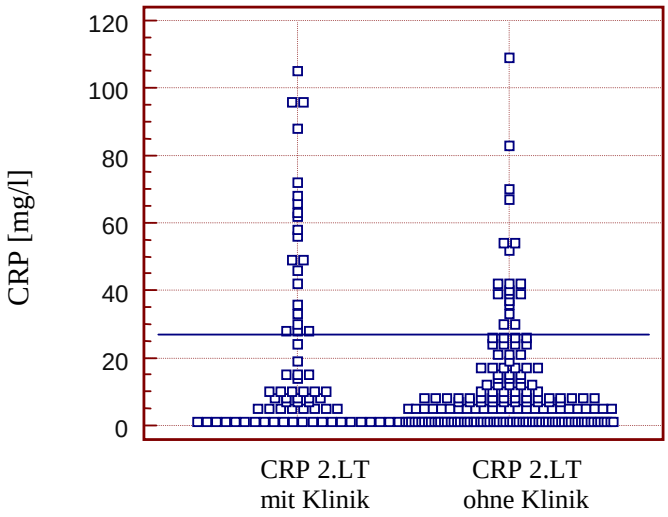
Anhang Abbildung 36: Box-plot - CRP am dritten Lebenstag mit antibiotischer Therapie als Goldstandard

Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der CRP-Werte von 36 antibiotisch behandelten und 409 unbehandelten Kindern am 3. Lebenstag.



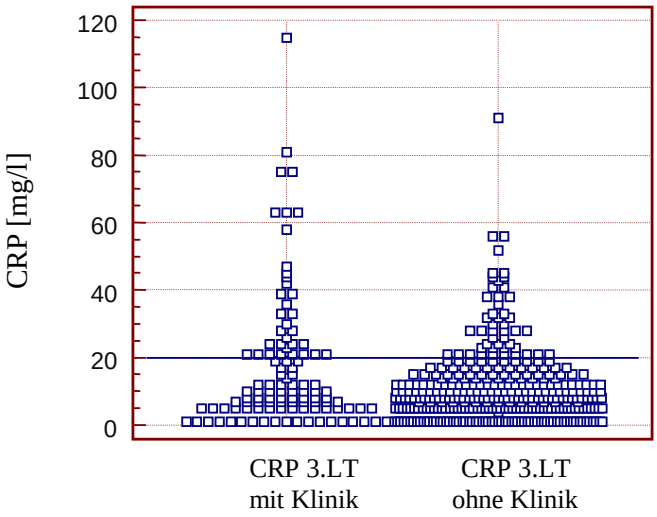
Anhang Abbildung 37: Box-plot - CRP am ersten Lebenstag mit klinischer Symptomatik als Goldstandard

Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der CRP-Werte von 102 klinisch auffälligen (nach Score) und 349 unauffälligen Kindern am 1. Lebenstag (LT).



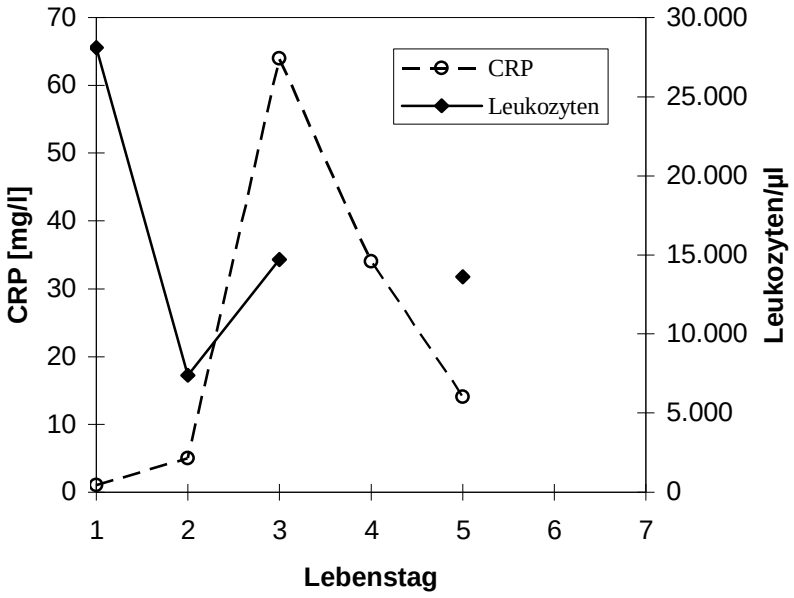
Anhang Abbildung 38: Box-plot - CRP am zweiten Lebenstag mit klinischer Symptomatik als Goldstandard

Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der CRP-Werte von 71 klinisch auffälligen (nach Score) und 170 unauffälligen Kindern am 2. Lebenstag (LT).



Anhang Abbildung 39: Box-plot - CRP am dritten Lebenstag mit klinischer Symptomatik als Goldstandard

Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der CRP-Werte von 109 klinisch auffälligen (nach Score) und 336 unauffälligen Kindern am 3. Lebenstag (LT).



Anhang Abbildung 40: CRP- und Leukozytenverlauf des Kindes mit Leukozytensturz

Dargestellt ist der CRP- und Leukozytenverlauf in der ersten Lebenswoche eines ab dem ersten Lebenstag antibiotisch behandelten Kindes mit Leukozytensturz innerhalb weniger Stunden.

9.2 Anhang-Tabellen

	männlich		**weiblich**	
Anzahl n *%*	382	*55,3*	309	*44,7*
Geburtsgewicht [g] M *R*	3500	*2050-5350*	3350	*2050-4710*
Gestationsalter [SSW] *M R*	39,9	*37-42,6*	40,1	*37-42,3*
Geburtsdauer [h] M *R*	6	*1-21,5*	6	*1-45*
Dauer der Preßperiode [min] M *R*	15	*2-80*	15	*2-60*
Blasensprung [h] M *R*	20	*9-78*	19	*10,5-72*
Apgar 1/5/10 Min M	9/10/10		9/10/10	
1.Para n *%*	224	*58,6*	180	*58,3*
2.Para n *%*	104	*27,2*	90	*29,1*
3.Para n *%*	39	*10,2*	28	*9,1*
4.Para n *%*	11	*2,9*	9	*2,9*
5.Para n *%*	2	*0,5*	2	*0,6*
6.Para n *%*	2	*0,5*	0	*0,0*
Geburtsmodus vaginal n *%*	237	*62,0*	203	*65,7*
Geburtsmodus vaginal operativ n *%*	67	*17,5*	68	*22,0*
Geburtsmodus primäre Sektio n *%*	26	*6,8*	12	*3,9*
Geburtsmodus sekundäre Sektio n *%*	45	*11,8*	23	*7,4*
Geburtsmodus Notsektio n *%*	7	*1,8*	3	*1,0*

Anhang Tabelle 13: Männliche und weibliche Neugeborene – Geburtsbedingungen, Risikofaktoren

Dargestellt sind Anzahl (n) und Prozent (%) oder Median (M) mit Streubreite (R).

	gesamt männlich (n=382)		gesamt weiblich (n=309)	
	n	%	n	%
Kreislauf				
verlängerte Rekapillarisierung	90	23,6	49	15,9
graues Hautkolorit	41	10,7	31	10,0
Marmorierung	88	23,0	65	21,0
Munddreieck	11	2,9	12	3,9
Tachykardie	69	18,1	45	14,6
kühle/kalte Extremitäten	3	0,8	4	1,3
Temperaturunregelmäßigkeiten	124	32,5	68	22,0
Lunge				
Tachydyspnoe	93	24,3	50	16,2
Nasenflügeln	32	8,4	22	7,1
Sättigungsabfälle/O^2-Bedarf	53	13,9	33	10,7
Intubation	3	0,8	3	1,0
ABC				
Apnoen	10	2,6	8	2,6
Bradykardie	32	8,4	12	3,9
Zyanose	18	4,7	7	2,3
Neurologie				
Trinkschwäche/Apathie	19	5,0	11	3,6
Hyperexzitabilität	7	1,8	1	0,3
schrilles Schreien	3	0,8	2	0,6
Berührungsempfindlichkeit	2	0,5	0	0,0
Hypotonie/schlapp	13	3,4	8	2,6
Petechien	112	29,3	88	28,5
GIT				
Erbrechen	6	1,6	4	1,3
aufgeblähtes Abdomen	6	1,6	6	1,9
übelriechende/spritzende Stühle	0	0,0	1	0,3

Anhang Tabelle 14: klinische Symptome bei männlichen und weiblichen Neugeborenen

	männlich behandelt (n=33)		weiblich behandelt (n=13)		männlich unbehandelt (n=349)		weiblich unbehandelt (n=296)	
	n	***%***	**n**	***%***	**n**	***%***	**n**	***%***
Kreislauf								
verlängerte Rekapillarisierung	17	*51,5*	6	*46,2*	43	*14,5*	73	*20,9*
graues Hautkolorit	13	*39,4*	7	*53,8*	24	*8,1*	28	*8,0*
Marmorierung	15	*45,5*	6	*46,2*	59	*19,9*	73	*20,9*
Munddreieck	1	*3,0*	1	*7,7*	11	*3,7*	10	*2,9*
Tachykardie	6	*18,2*	2	*15,4*	43	*14,5*	63	*18,1*
kühle/kalte Extremitäten	2	*6,1*	0	*0,0*	4	*1,4*	1	*0,3*
Temperaturunregelmäßigkeiten	18	*54,5*	6	*46,2*	62	*20,9*	106	*30,4*
Lunge								
Tachydyspnoe	24	*72,7*	11	*84,6*	39	*13,2*	69	*19,8*
Nasenflügeln	7	*21,2*	3	*23,1*	19	*6,4*	25	*7,2*
Sättigungsabfälle/O^2-Bedarf	10	*30,3*	8	*61,5*	25	*8,4*	43	*12,3*
Intubation	3	*9,1*	3	*23,1*	0	*0,0*	0	*0,0*
ABC								
Apnoen	2	*6,1*	2	*15,4*	6	*2,0*	8	*2,3*
Bradykardie	5	*15,2*	3	*23,1*	9	*3,0*	27	*7,7*
Zyanose	6	*18,2*	1	*7,7*	6	*2,0*	12	*3,4*
Neurologie								
Trinkschwäche/Apathie	10	*30,3*	4	*30,8*	7	*2,4*	9	*2,6*
Hyperexzitabilität	2	*6,1*	0	*0,0*	1	*0,3*	5	*1,4*
schrilles Schreien	2	*6,1*	1	*7,7*	1	*0,3*	1	*0,3*
Berührungsempfindlichkeit	1	*3,0*	0	*0,0*	0	*0,0*	1	*0,3*
Hypotonie/schlapp	7	*21,2*	4	*30,8*	4	*1,4*	6	*1,7*
Petechien	10	*30,3*	1	*7,7*	87	*29,4*	102	*29,2*
GIT								
Erbrechen	3	*9,1*	2	*15,4*	2	*0,7*	3	*0,9*
aufgeblähtes Abdomen	2	*6,1*	0	*0,0*	6	*2,0*	4	*1,1*
übelriechende/spritzende Stühle	0	*0,0*	0	*0,0*	1	*0,3*	0	*0,0*

Anhang Tabelle 15: klinische Symptome bei antibiotisch behandelten und unbehandelten Neugeborenen

CRP [mg/l]	Sens. [%]	(95% K.I.)	Spez. [%]	(95% K.I.)	+PV [%]	-PV [%]
> 1	25	(12,1- 42,2)	84,3	(80,5- 87,7)	12,2	92,8
> 5 *	**25**	**(12,1- 42,2)**	**89,9**	**(86,6- 92,6)**	**17,6**	**93,3**
> 6	22,2	(10,1- 39,2)	91,1	(87,9- 93,6)	17,8	93,1
> 7	16,7	(6,4- 32,8)	92	(89,0- 94,5)	15,4	92,7
> 8	13,9	(4,7- 29,5)	93,3	(90,4- 95,5)	15,2	92,6
> 9	8,3	(1,8- 22,5)	94,5	(91,8- 96,5)	11,5	92,2
> 10	5,6	(0,8- 18,7)	95,2	(92,7- 97,0)	9,1	92,1
> 11	5,6	(0,8- 18,7)	95,4	(92,9- 97,2)	9,5	92,1
> 12	5,6	(0,8- 18,7)	95,9	(93,5- 97,6)	10,5	92,1
> 13	5,6	(0,8- 18,7)	96,4	(94,1- 98,0)	11,8	92,2
> 14	5,6	(0,8- 18,7)	96,6	(94,4- 98,1)	12,5	92,2
> 15	5,6	(0,8- 18,7)	96,9	(94,7- 98,3)	13,3	92,2
> 16	5,6	(0,8- 18,7)	97,1	(95,0- 98,5)	14,3	92,2
> 18	5,6	(0,8- 18,7)	97,3	(95,3- 98,7)	15,4	92,2
> 22	5,6	(0,8- 18,7)	97,6	(95,6- 98,8)	16,7	92,3
> 23	5,6	(0,8- 18,7)	97,8	(95,9- 99,0)	18,2	92,3
> 24	5,6	(0,8- 18,7)	98,1	(96,2- 99,2)	20	92,3
> 26	5,6	(0,8- 18,7)	98,3	(96,6- 99,3)	22,2	92,3
> 27	5,6	(0,8- 18,7)	98,6	(96,9- 99,5)	25	92,3
> 29	5,6	(0,8- 18,7)	99	(97,5- 99,7)	33,3	92,4
> 36	2,8	(0,5- 14,6)	99	(97,5- 99,7)	20	92,2
> 42	2,8	(0,5- 14,6)	99,5	(98,3- 99,9)	33,3	92,2
> 45	0	(0,0- 0,0)	99,5	(98,3- 99,9)	0	92

Anhang Tabelle 16: diagnostische Indices des CRP am ersten Lebenstag bei antibiotischer Therapie als Goldstandard.

Sensitivität (Sens), Spezifität (Spez), Konfidenzintervalle (K.I.), positiver (+PV) und negativer prädiktiver Wert (-PV)

CRP [mg/l]	Sens. [%]	(95% K.I.)	Spez. [%]	(95% K.I.)	+PV [%]	-PV [%]
> 1	86,2	(68,3- 96,0)	39,2	(32,5- 46,1)	16,2	95,4
> 5	79,3	(60,3- 92,0)	47,6	(40,8- 54,6)	17,2	94,4
> 6	75,9	(56,5- 89,7)	53,3	(46,3- 60,2)	18,2	94,2
> 7	69	(49,2- 84,7)	58,5	(51,5- 65,2)	18,5	93,2
> 8	69	(49,2- 84,7)	64,2	(57,3- 70,6)	20,8	93,8
> 9	65,5	(45,7- 82,0)	67,9	(61,2- 74,2)	21,8	93,5
> 10	58,6	(38,9- 76,5)	69,8	(63,1- 75,9)	21	92,5
> 11	58,6	(38,9- 76,5)	72,6	(66,1- 78,5)	22,7	92,8
> 12	58,6	(38,9- 76,5)	74,1	(67,6- 79,8)	23,6	92,9
> 13	58,6	(38,9- 76,5)	75	(68,6- 80,7)	24,3	93
> 14	58,6	(38,9- 76,5)	76,9	(70,6- 82,4)	25,8	93,1
> 15	58,6	(38,9- 76,5)	78,3	(72,1- 83,7)	27	93,3
> 16	58,6	(38,9- 76,5)	79,7	(73,7- 84,9)	28,3	93,4
> 17	58,6	(38,9- 76,5)	81,6	(75,7- 86,6)	30,4	93,5
> 18	58,6	(38,9- 76,5)	82,5	(76,8- 87,4)	31,5	93,6
> 19	58,6	(38,9- 76,5)	83,5	(77,8- 88,2)	32,7	93,7
> 21	58,6	(38,9- 76,5)	84	(78,3- 88,6)	33,3	93,7
> 22	58,6	(38,9- 76,5)	84,9	(79,4- 89,4)	34,7	93,8
> 24	55,2	(35,7- 73,5)	86,8	(81,5- 91,0)	36,4	93,4
> 26	55,2	(35,7- 73,5)	87,3	(82,0- 91,4)	37,2	93,4
> 27	55,2	(35,7- 73,5)	88,7	(83,6- 92,6)	40	93,5
> 28	55,2	(35,7- 73,5)	89,2	(84,2- 93,0)	41	93,6
> 29 *	**55,2**	**(35,7- 73,5)**	**90,1**	**(85,3- 93,8)**	**43,2**	**93,6**
> 30	51,7	(32,5- 70,5)	91	(86,4- 94,5)	44,1	93,2
> 33	51,7	(32,5- 70,5)	92	(87,5- 95,3)	46,9	93,3
> 36	48,3	(29,5- 67,5)	92,5	(88,0- 95,6)	46,7	92,9
> 37	48,3	(29,5- 67,5)	92,9	(88,6- 96,0)	48,3	92,9
> 39	48,3	(29,5- 67,5)	94,3	(90,3- 97,0)	53,8	93
> 40	48,3	(29,5- 67,5)	94,8	(90,9- 97,4)	56	93,1
> 42	48,3	(29,5- 67,5)	95,8	(92,1- 98,0)	60,9	93,1
> 43	48,3	(29,5- 67,5)	96,7	(93,3- 98,7)	66,7	93,2
> 46	44,8	(26,5- 64,3)	96,7	(93,3- 98,7)	65	92,8
> 49	41,4	(23,5- 61,1)	97,2	(93,9- 98,9)	66,7	92,4
> 52	41,4	(23,5- 61,1)	97,6	(94,6- 99,2)	70,6	92,4
> 54	34,5	(18,0- 54,3)	97,6	(94,6- 99,2)	66,7	91,6
> 56	31	(15,3- 50,8)	97,6	(94,6- 99,2)	64,3	91,2
> 58	31	(15,3- 50,8)	98,1	(95,2- 99,5)	69,2	91,2
> 62	27,6	(12,8- 47,2)	98,1	(95,2- 99,5)	66,7	90,8
> 63	24,1	(10,3- 43,5)	98,1	(95,2- 99,5)	63,6	90,4
> 66	20,7	(8,0- 39,7)	98,1	(95,2- 99,5)	60	90
> 67	20,7	(8,0- 39,7)	98,6	(95,9- 99,7)	66,7	90,1
> 68	17,2	(5,9- 35,8)	98,6	(95,9- 99,7)	62,5	89,7
> 70	13,8	(4,0- 31,7)	98,6	(95,9- 99,7)	57,1	89,3
> 72	10,3	(2,3- 27,4)	98,6	(95,9- 99,7)	50	88,9
> 83	10,3	(2,3- 27,4)	99,1	(96,6- 99,9)	60	89
> 88	10,3	(2,3- 27,4)	99,5	(97,4- 99,9)	75	89

Anhang Tabelle 17: diagnostische Indices des CRP am zweiten Lebenstag bei antibiotischer Therapie als Goldstandard.

Sensitivität (Sens), Spezifität (Spez), Konfidenzintervalle (K.I.), positiver (+PV) und negativer prädiktiver Wert (-PV)

CRP [mg/l]	Sens. [%]	(95% K.I.)	Spez. [%]	(95% K.I.)	+PV [%]	-PV [%]
> 1	88,9	(73,9- 96,8)	19,6	(15,8- 23,7)	8,9	95,2
> 4	88,9	(73,9- 96,8)	19,8	(16,1- 24,0)	8,9	95,3
> 5	83,3	(67,2- 93,6)	27,6	(23,3- 32,2)	9,2	95
> 6	83,3	(67,2- 93,6)	36,4	(31,8- 41,3)	10,3	96,1
> 7	72,2	(54,8- 85,8)	41,6	(36,7- 46,5)	9,8	94,4
> 8	72,2	(54,8- 85,8)	48,2	(43,2- 53,1)	10,9	95,2
> 9	72,2	(54,8- 85,8)	54	(49,1- 58,9)	12,1	95,7
> 10	69,4	(51,9- 83,6)	58,9	(54,0- 63,7)	13	95,6
> 11	66,7	(49,0- 81,4)	63,1	(58,2- 67,8)	13,7	95,6
> 12	61,1	(43,5- 76,8)	68	(63,2- 72,5)	14,4	95,2
> 13	58,3	(40,8- 74,5)	71,1	(66,5- 75,5)	15,1	95,1
> 14	58,3	(40,8- 74,5)	74,1	(69,5- 78,3)	16,5	95,3
> 15	58,3	(40,8- 74,5)	75,3	(70,8- 79,4)	17,2	95,4
> 16	58,3	(40,8- 74,5)	78,5	(74,2- 82,4)	19,3	95,5
> 17	58,3	(40,8- 74,5)	80,4	(76,3- 84,2)	20,8	95,6
> 18 *	**58,3**	**(40,8- 74,5)**	**82,2**	**(78,1- 85,7)**	**22,3**	**95,7**
> 19	55,6	(38,1- 72,1)	83,4	(79,4- 86,9)	22,7	95,5
> 20	52,8	(35,5- 69,6)	84,8	(81,0- 88,2)	23,5	95,3
> 21	44,4	(27,9- 61,9)	87,5	(83,9- 90,6)	23,9	94,7
> 22	44,4	(27,9- 61,9)	88,5	(85,0- 91,4)	25,4	94,8
> 23	44,4	(27,9- 61,9)	89,7	(86,4- 92,5)	27,6	94,8
> 24	41,7	(25,5- 59,2)	90,5	(87,2- 93,1)	27,8	94,6
> 25	41,7	(25,5- 59,2)	91,2	(88,0- 93,8)	29,4	94,7
> 26	41,7	(25,5- 59,2)	91,7	(88,6- 94,2)	30,6	94,7
> 27	41,7	(25,5- 59,2)	91,9	(88,9- 94,4)	31,2	94,7
> 28	38,9	(23,2- 56,5)	92,9	(90,0- 95,2)	32,6	94,5
> 29	38,9	(23,2- 56,5)	93,6	(90,8- 95,8)	35	94,6
> 30	36,1	(20,8- 53,8)	94,1	(91,4- 96,2)	35,1	94,4
> 32	36,1	(20,8- 53,8)	94,9	(92,3- 96,8)	38,2	94,4
> 33	36,1	(20,8- 53,8)	95,4	(92,8- 97,2)	40,6	94,4
> 34	33,3	(18,6- 51,0)	95,6	(93,1- 97,4)	40	94,2
> 36	30,6	(16,4- 48,1)	95,8	(93,4- 97,6)	39,3	94
> 38	30,6	(16,4- 48,1)	96,3	(94,0- 97,9)	42,3	94
> 39	27,8	(14,2- 45,2)	96,8	(94,6- 98,3)	43,5	93,8
> 41	27,8	(14,2- 45,2)	97,3	(95,2- 98,6)	47,6	93,9
> 42	25	(12,1- 42,2)	97,3	(95,2- 98,6)	45	93,6
> 43	25	(12,1- 42,2)	97,6	(95,5- 98,8)	47,4	93,7
> 44	25	(12,1- 42,2)	98,3	(96,5- 99,3)	56,3	93,7
> 45	19,4	(8,2- 36,0)	98,3	(96,5- 99,3)	50	93,3
> 46	19,4	(8,2- 36,0)	98,5	(96,8- 99,5)	53,8	93,3
> 47	19,4	(8,2- 36,0)	98,8	(97,2- 99,6)	58,3	93,3
> 52	19,4	(8,2- 36,0)	99	(97,5- 99,7)	63,6	93,3
> 56	19,4	(8,2- 36,0)	99,3	(97,9- 99,8)	70	93,3
> 57	19,4	(8,2- 36,0)	99,5	(98,2- 99,9)	77,8	93,3
> 58	19,4	(8,2- 36,0)	99,8	(98,6-100,0)	87,5	93,4
> 63	16,7	(6,4- 32,8)	99,8	(98,6-100,0)	85,7	93,2
> 64	11,1	(3,2- 26,1)	99,8	(98,6-100,0)	80	92,7

Anhang Tabelle 18: diagnostische Indices des CRP am dritten Lebenstag bei antibiotischer Therapie als Goldstandard.

Sensitivität (Sens), Spezifität (Spez), Konfidenzintervalle (K.I.), positiver (+PV) und negativer prädiktiver Wert (-PV)

CRP [mg/l]	Sens. [%]	(95% K.I.)	Spez. [%]	(95% K.I.)	+PV [%]	-PV [%]
> 1	16,7	(10,0- 25,3)	83,7	(79,4- 87,4)	23	77,5
> 5	16,7	(10,0- 25,3)	90,3	(86,7- 93,2)	33,3	78,7
> 6 *	**15,7**	**(9,2- 24,2)**	**91,7**	**(88,3- 94,4)**	**35,6**	**78,8**
> 7	13,7	(7,7- 22,0)	92,8	(89,6- 95,3)	35,9	78,6
> 8	10,8	(5,5- 18,5)	93,7	(90,6- 96,0)	33,3	78,2
> 9	8,8	(4,1- 16,1)	95,1	(92,3- 97,1)	34,6	78,1
> 10	7,8	(3,5- 14,9)	96	(93,4- 97,8)	36,4	78,1
> 11	6,9	(2,8- 13,6)	96	(93,4- 97,8)	33,3	77,9
> 12	6,9	(2,8- 13,6)	96,6	(94,1- 98,2)	36,8	78
> 13	6,9	(2,8- 13,6)	97,1	(94,8- 98,6)	41,2	78,1
> 14	6,9	(2,8- 13,6)	97,4	(95,2- 98,8)	43,7	78,2
> 15	5,9	(2,2- 12,4)	97,4	(95,2- 98,8)	40	78
> 16	5,9	(2,2- 12,4)	97,7	(95,5- 99,0)	42,9	78
> 18	5,9	(2,2- 12,4)	98	(95,9- 99,2)	46,2	78,1
> 22	4,9	(1,6- 11,1)	98	(95,9- 99,2)	41,7	77,9
> 23	4,9	(1,6- 11,1)	98,3	(96,3- 99,4)	45,5	78
> 24	3,9	(1,1- 9,7)	98,3	(96,3- 99,4)	40	77,8
> 26	3,9	(1,1- 9,7)	98,6	(96,7- 99,5)	44,4	77,8
> 27	2,9	(0,6- 8,4)	98,6	(96,7- 99,5)	37,5	77,7
> 29	2	(0,3- 6,9)	98,9	(97,1- 99,7)	33,3	77,5
> 36	1	(0,2- 5,4)	98,9	(97,1- 99,7)	20	77,4
> 42	1	(0,2- 5,4)	99,4	(97,9- 99,9)	33,3	77,5
> 45	0	(0,0- 0,0)	99,4	(97,9- 99,9)	0	77,3
> 48	0	(0,0- 0,0)	99,7	(98,4-100,0)	0	77,3
> 52	0	(0,0- 0,0)	100	(100,0-100,0)		77,4

Anhang Tabelle 19: diagnostische Indices des CRP am ersten Lebenstag mit klinischer Symptomatik als Goldstandard.

Sensitivität (Sens), Spezifität (Spez), Konfidenzintervalle (K.I.), positiver (+PV) und negativer prädiktiver Wert (-PV)

CRP [mg/l]	Sens. [%]	(95% K.I.)	Spez. [%]	(95% K.I.)	+PV [%]	-PV [%]
> 1	69	(56,9- 79,5)	38,2	(30,9- 46,0)	31,8	74,7
> 5	60,6	(48,3- 72,0)	46,5	(38,8- 54,3)	32,1	73,8
> 6	57,7	(45,4- 69,4)	52,9	(45,1- 60,6)	33,9	75
> 7	53,5	(41,3- 65,5)	58,8	(51,0- 66,3)	35,2	75,2
> 8	49,3	(37,2- 61,4)	64,1	(56,4- 71,3)	36,5	75,2
> 9	46,5	(34,5- 58,7)	68,2	(60,7- 75,2)	37,9	75,3
> 10	42,3	(30,6- 54,6)	70	(62,5- 76,8)	37	74,4
> 11	38	(26,8- 50,3)	71,8	(64,4- 78,4)	36	73,5
> 12	38	(26,8- 50,3)	73,5	(66,2- 80,0)	37,5	74
> 13	38	(26,8- 50,3)	74,7	(67,5- 81,0)	38,6	74,3
> 14	36,6	(25,5- 48,9)	76,5	(69,4- 82,6)	39,4	74,3
> 15	33,8	(23,0- 46,0)	77,1	(70,0- 83,1)	38,1	73,6
> 16	32,4	(21,8- 44,5)	78,2	(71,3- 84,2)	38,3	73,5
> 17	32,4	(21,8- 44,5)	80,6	(73,8- 86,2)	41,1	74,1
> 18	32,4	(21,8- 44,5)	81,8	(75,1- 87,3)	42,6	74,3
> 19	31	(20,5- 43,1)	82,4	(75,8- 87,8)	42,3	74,1
> 21	31	(20,5- 43,1)	82,9	(76,4- 88,3)	43,1	74,2
> 22	31	(20,5- 43,1)	84,1	(77,7- 89,3)	44,9	74,5
> 24	29,6	(19,3- 41,6)	86,5	(80,4- 91,2)	47,7	74,6
> 26	29,6	(19,3- 41,6)	87,1	(81,1- 91,7)	48,8	74,7
> 27 *	**29,6**	**(19,3- 41,6)**	**88,8**	**(83,1- 93,1)**	**52,5**	**75,1**
> 28	28,2	(18,1- 40,1)	88,8	(83,1- 93,1)	51,3	74,8
> 29	25,4	(15,8- 37,1)	88,8	(83,1- 93,1)	48,6	74
> 30	23,9	(14,6- 35,5)	90	(84,5- 94,1)	50	73,9
> 33	22,5	(13,5- 34,0)	90,6	(85,2- 94,5)	50	73,7
> 36	21,1	(12,3- 32,4)	91,2	(85,9- 95,0)	50	73,5
> 37	21,1	(12,3- 32,4)	91,8	(86,6- 95,4)	51,7	73,6
> 39	21,1	(12,3- 32,4)	93,5	(88,7- 96,7)	57,7	74
> 40	21,1	(12,3- 32,4)	94,1	(89,4- 97,1)	60	74,1
> 42	19,7	(11,2- 30,9)	94,7	(90,2- 97,5)	60,9	73,9
> 43	19,7	(11,2- 30,9)	95,9	(91,7- 98,3)	66,7	74,1
> 46	18,3	(10,1- 29,3)	95,9	(91,7- 98,3)	65	73,8
> 49	15,5	(8,0- 26,0)	95,9	(91,7- 98,3)	61,1	73,1
> 52	15,5	(8,0- 26,0)	96,5	(92,5- 98,7)	64,7	73,2
> 54	15,5	(8,0- 26,0)	97,6	(94,1- 99,3)	73,3	73,5
> 56	14,1	(7,0- 24,4)	97,6	(94,1- 99,3)	71,4	73,1
> 58	12,7	(6,0- 22,7)	97,6	(94,1- 99,3)	69,2	72,8
> 62	11,3	(5,0- 21,0)	97,6	(94,1- 99,3)	66,7	72,5
> 63	9,9	(4,1- 19,3)	97,6	(94,1- 99,3)	63,6	72,2
> 66	8,5	(3,2- 17,5)	97,6	(94,1- 99,3)	60	71,9
> 67	8,5	(3,2- 17,5)	98,2	(94,9- 99,6)	66,7	72
> 68	7	(2,4- 15,7)	98,2	(94,9- 99,6)	62,5	71,7
> 70	7	(2,4- 15,7)	98,8	(95,8- 99,8)	71,4	71,8
> 72	5,6	(1,6- 13,8)	98,8	(95,8- 99,8)	66,7	71,5
> 83	5,6	(1,6- 13,8)	99,4	(96,8- 99,9)	80	71,6
> 88	4,2	(0,9- 11,9)	99,4	(96,8- 99,9)	75	71,3

Anhang Tabelle 20: diagnostische Indices des CRP am zweiten Lebenstag mit klinischer Symptomatik als Goldstandard.

Sensitivität (Sens), Spezifität (Spez), Konfidenzintervalle (K.I.), positiver (+PV) und negativer prädiktiver Wert (-PV)

CRP [mg/l]	Sens. [%]	(95% K.I.)	Spez. [%]	(95% K.I.)	+PV [%]	-PV [%]
> 1	82,6	(74,1- 89,2)	19,3	(15,3- 24,0)	24,9	77,4
> 4	82,6	(74,1- 89,2)	19,6	(15,5- 24,3)	25	77,6
> 5	74,3	(65,1- 82,2)	27,1	(22,4- 32,2)	24,8	76,5
> 6	67,9	(58,3- 76,5)	35,7	(30,6- 41,1)	25,5	77,4
> 7	58,7	(48,9- 68,1)	40,2	(34,9- 45,6)	24,2	75
> 8	56,9	(47,0- 66,3)	47,6	(42,2- 53,1)	26,1	77,3
> 9	51,4	(41,6- 61,1)	53	(47,5- 58,4)	26,2	77,1
> 10	45,9	(36,3- 55,7)	57,4	(52,0- 62,8)	25,9	76,6
> 11	44	(34,5- 53,9)	62,2	(56,8- 67,4)	27,4	77,4
> 12	40,4	(31,1- 50,2)	67,6	(62,3- 72,5)	28,8	77,7
> 13	38,5	(29,4- 48,3)	71,1	(66,0- 75,9)	30,2	78,1
> 14	37,6	(28,5- 47,4)	74,4	(69,4- 79,0)	32,3	78,6
> 15	36,7	(27,7- 46,5)	75,6	(70,6- 80,1)	32,8	78,6
> 16	35,8	(26,8- 45,5)	79,2	(74,4- 83,4)	35,8	79,2
> 17	33,9	(25,2- 43,6)	81	(76,3- 85,0)	36,6	79,1
> 18	33,9	(25,2- 43,6)	83	(78,6- 86,9)	39,4	79,5
> 19	32,1	(23,5- 41,7)	84,2	(79,9- 88,0)	39,8	79,3
> 20 *	**31,2**	**(22,7- 40,8)**	**86**	**(81,8- 89,5)**	**42**	**79,4**
> 21	24,8	(17,0- 34,0)	88,1	(84,1- 91,4)	40,3	78,3
> 22	23,9	(16,2- 33,0)	89	(85,1- 92,1)	41,3	78,3
> 23	22,9	(15,4- 32,0)	90,2	(86,5- 93,1)	43,1	78,3
> 24	21,1	(13,9- 30,0)	90,8	(87,2- 93,6)	42,6	78
> 25	19,3	(12,3- 27,9)	91,1	(87,5- 93,9)	41,2	77,7
> 26	18,3	(11,6- 26,9)	91,4	(87,8- 94,1)	40,8	77,5
> 27	18,3	(11,6- 26,9)	91,7	(88,2- 94,4)	41,7	77,6
> 28	17,4	(10,8- 25,9)	92,9	(89,6- 95,4)	44,2	77,6
> 29	16,5	(10,1- 24,8)	93,5	(90,3- 95,9)	45	77,5
> 30	15,6	(9,4- 23,8)	94	(91,0- 96,3)	45,9	77,5
> 32	15,6	(9,4- 23,8)	94,9	(92,0- 97,0)	50	77,6
> 33	14,7	(8,6- 22,7)	95,2	(92,4- 97,3)	50	77,5
> 34	13,8	(7,9- 21,7)	95,5	(92,7- 97,5)	50	77,3
> 36	12,8	(7,2- 20,6)	95,8	(93,1- 97,7)	50	77,2
> 38	12,8	(7,2- 20,6)	96,4	(93,8- 98,1)	53,8	77,3
> 39	11	(5,8- 18,4)	96,7	(94,2- 98,4)	52,2	77
> 41	11	(5,8- 18,4)	97,3	(95,0- 98,8)	57,1	77,1
> 42	10,1	(5,2- 17,3)	97,3	(95,0- 98,8)	55	76,9
> 43	10,1	(5,2- 17,3)	97,6	(95,4- 99,0)	57,9	77
> 44	9,2	(4,5- 16,2)	98,2	(96,2- 99,3)	62,5	76,9
> 45	8,3	(3,9- 15,1)	98,5	(96,6- 99,5)	64,3	76,8
> 46	8,3	(3,9- 15,1)	98,8	(97,0- 99,7)	69,2	76,9
> 47	7,3	(3,2- 14,0)	98,8	(97,0- 99,7)	66,7	76,7
> 52	7,3	(3,2- 14,0)	99,1	(97,4- 99,8)	72,7	76,7
> 56	7,3	(3,2- 14,0)	99,4	(97,9- 99,9)	80	76,8

Anhang Tabelle 21: diagnostische Indices des CRP am dritten Lebenstag mit klinischer Symptomatik als Goldstandard.

Sensitivität (Sens), Spezifität (Spez), Konfidenzintervalle (K.I.), positiver (+PV) und negativer prädiktiver Wert (-PV)

	behandelt		unbehandelt	
mind 2 CRP-Bestimmungen 1.-3. LT	41		375	
mind. 2 CRP ≥20 mg/l	12		26	
	Sensitivität	29,27 %	**Spezifität**	93,07 %

Anhang Tabelle 22: Serielle CRP-Bestimmungen – Sensitivität und Spezifität bei antibiotischer Behandlung

	klinisch auffällig		klinisch unauffällig	
mind 2 CRP-Bestimmungen 1.-3. LT	105		311	
mind. 2 CRP ≥20 mg/l	16		22	
	Sensitivität	15,24 %	**Spezifität**	92,93 %

Anhang Tabelle 23: Serielle CRP-Bestimmungen – Sensitivität und Spezifität bei klinischer Symtomatik

	Anzahl	antibiotisch behandelt		klinisch auffällig	
		n	%	n	%
Blasensprung <12 Std.	445	34	**7,6**	118	**26,5**
Blasensprung 12-24 Std.	151	6	**4,0**	23	**15,2**
Blasensprung 24-36 Std.	63	3	**4,8**	10	**15,9**
Blasensprung > 36 Std.	32	3	**9,4**	5	**15,6**

Anhang Tabelle 24: Blasensprung – Häufigkeit von antibiotischer Behandlung und klinischer Symptomatik nach dem Score

	Anzahl	antibiotisch behandelt		klinisch auffällig		CRP ≥10 mg/l		CRP ≥20 mg/l		CRP ≥10 mg/l am 1.LT		CRP ≥20 mg/l am 1.LT	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Studienkinder	691	46	**7**	156	**23**	302	**44**	125	**18**	26	**4**	13	**2**
Weiblich	309	13	**4**	52	**17**	121	**39**	44	**14**	10	**3**	4	**1**
Männlich	382	33	**9**	104	**27**	181	**47**	81	**21**	16	**4**	9	**2**
SGA (<10.Perzentile)	62	2	**3**	19	**31**	25	**40**	8	**13**	0	**0**	0	**0**
SSW 37-39 (≥37, ≤39)	183	9	**5**	45	**25**	53	**29**	16	**9**	4	**2**	2	**1**
SSW 40-42 (>39)	508	37	**7**	111	**22**	249	**49**	109	**21**	22	**4**	11	**2**
Nullipara	352	33	**9**	82	**23**	189	**54**	78	**22**	16	**5**	7	**2**
Para	339	13	**4**	74	**22**	94	**28**	42	**12**	9	**3**	5	**1**
Fruchtwasser klar	517	25	**5**	106	**21**	216	**42**	91	**18**	19	**4**	7	**1**
Fruchtwasser grün	167	20	**12**	47	**28**	83	**50**	32	**19**	6	**4**	5	**3**
Vaginale Entbindung	440	19	**4**	85	**19**	186	**42**	80	**18**	15	**3**	8	**2**
Vaginal operative Entbindung	135	9	**7**	35	**26**	72	**53**	32	**24**	8	**6**	3	**2**
Primäre Sectio	38	2	**5**	11	**29**	7	**18**	1	**3**	0	**0**	0	**0**
Sekundäre Sectio	68	13	**19**	21	**31**	32	**47**	12	**18**	3	**4**	2	**3**
Notsectio	10	3	**30**	4	**40**	5	**50**	0	**0**	0	**0**	0	**0**
Oxitozin-Gabe	422	33	**8**	93	**22**	204	**48**	88	**21**	17	**4**	10	**2**
Prostaglandin-Einleitung	134	12	**9**	32	**24**	64	**48**	26	**19**	5	**4**	2	**1**
Geburtsdauer ≥10 Std.	139	12	**9**	24	**17**	73	**53**	29	**21**	6	**4**	3	**2**
Geburtsdauer < 10 Std.	441	14	**3**	91	**21**	187	**42**	81	**18**	17	**4**	8	**2**
Geburtsdauer ohne Angabe	111	20	**18**	41	**37**	42	**38**	15	**14**	3	**3**	2	**2**
Blasensprung <12 Stunden	445	34	**8**	118	**27**	200	**45**	85	**19**	14	**3**	9	**2**
Blasensprung ≥12 Stunden	246	12	**5**	38	**15**	102	**41**	40	**16**	12	**5**	4	**2**
Mütterliche Antibiose	39	5	**13**	6	**15**	16	**41**	10	**26**	2	**5**	2	**5**
Mütterliches CRP ≥20 mg/l	53	11	**21**	17	**32**	32	**60**	16	**30**	6	**11**	3	**6**
Mütterliches Fieber ≥38°C	19	9	**47**	8	**42**	13	**68**	7	**37**	2	**11**	1	**5**
Mütterliches Fieber + CRP	9	5	**56**	5	**56**	5	**56**	3	**33**	1	**11**	0	**0**
5-Minuten Apgar <7	6	5	**83**	6	**100**	5	**83**	2	**33**	0	**0**	0	**0**
Nachweis von B-Streptokokken	20	4	**20**	8	**40**	17	**85**	12	**60**	1	**5**	1	**5**

Anhang Tabelle 25: Univariantenanalyse

	I.UFK 1996	**Philip 2000** 1997/8
Anzahl Reifgeborene	1532	7348
Studienkinder	45 %	25 %
Antibiotisch behandelt	3 %	5,6 %
Wegen Risikofaktoren	0,3 %	2,9 %
Wegen Klinik	2,6 %	2,8 %
Wegen CRP	0,6 %	2,8 %

Anhang Tabelle 26: Vergleich Philip Studie und I. Universitätsfrauenklinik München (I.UFK)

9.3 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AUC	area under the (ROC) curve
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
d.h.	das heißt
etc.	et cetera
GBS	Streptokokken der Gruppe B
IL	Interleukin
I/T-Ratio	Immature/Total-Ratio
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
LT	Lebenstag
n	Anzahl
PROM	prolonged rupture of membrane
RDS	Respiratory-Distress-Syndrom
RG	Reifgeborene
ROC	Receiver (oder Relative)-Operating-Characteristic
s.p.	sub partu
SGA	small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TNF-α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
TORCH	Abkürzung für die wichtigsten pränatalen Infektionen: Toxoplasmose, Other (Syphilis, Listeriose), Röteln, Cytomegalie, Herpes simplex
UFK	Universitätsfrauenklinik München
usw.	und so weiter
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

9.4 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Klinischer Score und Geschlecht. 22
Abbildung 2: Verteilung der Score-Punkte 23
Abbildung 3: Klinischer Score und Antibiose 24
Abbildung 4: CRP-Verlauf aller Studienkinder 25
Abbildung 5: CRP-Verlauf und Geschlecht 26
Abbildung 6: CRP-Verlauf und SGA-Neugeborene 27
Abbildung 7: Anteil erhöhter CRP-Werte ≥10 mg/l 29
Abbildung 8: CRP-Verlauf der unbehandelten Kinder 30
Abbildung 9: CRP-Verlauf und Antibiose 31
Abbildung 10: Medianer CRP-Verlauf der antibiotisch behandelten Kinder in Abhängigkeit vom Behandlungstag 32
Abbildung 11: Klinik und CRP-Verlauf am jeweiligen Lebenstag 33
Abbildung 12: Klinik und CRP-Verlauf in der ersten Lebenswoche 34
Abbildung 13: CRP-Verlauf in Abhängigkeit von der Dauer der klinischen Symptomatik unter Antibiose. 35
Abbildung 14: Klinischer Score in Abhängigkeit des CRP am ersten Behandlungstag 36
Abbildung 15: ROC-Analyse CRP am ersten bis dritten Lebenstag bei antibiotischer Therapie als Goldstandard 39
Abbildung 16: ROC-Analyse CRP am ersten bis dritten Lebenstag bei klinischer Symptomatik als Goldstandard 39
Abbildung 17: Leukozytenverlauf mit und ohne Antibiose 41
Abbildung 18: CRP-Verlauf und Leukozyten 42
Abbildung 19: Thrombozytenzahl mit und ohne Antibiose 43
Abbildung 20: CRP-Verlauf und Blutkultur 45
Abbildung 21: CRP-Verlauf und positiver Abstrich 50
Abbildung 22: CRP-Verlauf und Nachweis von B-Streptokokken 51
Abbildung 23: CRP-Verlauf und Blasensprung 54
Abbildung 24: CRP-Verlauf und präpartales Fieber der Mutter 55
Abbildung 25: CRP-Verlauf und präpartales CRP der Mutter 56

Abbildung 26: CRP-Verlauf und präpartale Antibiose der Mutter 57
Abbildung 27: CRP-Verlauf und Risikofaktoren 58

Anhang Abbildung 28: Score-Punkte und Geschlecht 77
Anhang Abbildung 29: Klinischer Score und Antibiose 77
Anhang Abbildung 30: Anteil erhöhter CRP-Werte ≥20 mg/l 78
Anhang Abbildung 31: Klinischer Score in Abhängigkeit des CRP am ersten Behandlungstag (Mittelwerte) 78
Anhang Abbildung 32: Einzelverläufe des klinischen Scores bei den antibiotisch behandelten Kindern mit CRP ≥30 mg/l am ersten Behandlungstag 79
Anhang Abbildung 33: Einzelverläufe des klinischen Scores bei den antibiotisch behandelten Kinder mit CRP <30 mg/l am ersten Behandlungstag 79
Anhang Abbildung 34: Box-plot - CRP am ersten Lebenstag mit antibiotischer Therapie als Goldstandard 80
Anhang Abbildung 35: Box-plot - CRP am zweiten Lebenstag mit antibiotischer Therapie als Goldstandard 80
Anhang Abbildung 36: Box-plot - CRP am dritten Lebenstag mit antibiotischer Therapie als Goldstandard 81
Anhang Abbildung 37: Box-plot - CRP am ersten Lebenstag mit klinischer Symptomatik als Goldstandard 81
Anhang Abbildung 38: Box-plot - CRP am zweiten Lebenstag mit klinischer Symptomatik als Goldstandard 82
Anhang Abbildung 39: Box-plot - CRP am dritten Lebenstag mit klinischer Symptomatik als Goldstandard 82
Anhang Abbildung 40: CRP- und Leukozytenverlauf des Kindes mit Leukozytensturz 83

9.5 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Studienpopulation 16
Tabelle 2: Männliche und weibliche Neugeborene – Antibiose, Klinik, Geburtsbedingungen und Risikofaktoren 17
Tabelle 3: Gründe für die antibiotische Behandlung 18
Tabelle 4: Häufigkeiten klinischer Symptome 20
Tabelle 5: Klinischer Score 21
Tabelle 6: CRP-Werte am ersten Lebenstag 28
Tabelle 7: ROC-Analyse des CRP 38
Tabelle 8: Mikrobiologische Untersuchungen 47
Tabelle 9: Positive Keimnachweise in Abstrichen, Urin- und Stuhluntersuchungen 48
Tabelle 10: Abstrich-Ergebnisse der antibiotisch behandelten und unbehandelten Kinder 49
Tabelle 11: Abstrich-Ergebnisse der klinisch auffälligen und unauffälligen Kinder 49
Tabelle 12: Entbindungsarten 52

Anhang Tabelle 13: Männliche und weibliche Neugeborene – Geburtsbedingungen, Risikofaktoren 84
Anhang Tabelle 14: klinische Symptome bei männlichen und weiblichen Neugeborenen 85
Anhang Tabelle 15: klinische Symptome bei antibiotisch behandelten und unbehandelten Neugeborenen 86
Anhang Tabelle 16: diagnostische Indices des CRP am ersten Lebenstag bei antibiotischer Therapie als Goldstandard. 87
Anhang Tabelle 17: diagnostische Indices des CRP am zweiten Lebenstag bei antibiotischer Therapie als Goldstandard. 88
Anhang Tabelle 18: diagnostische Indices des CRP am dritten Lebenstag bei antibiotischer Therapie als Goldstandard. 89
Anhang Tabelle 19: diagnostische Indices des CRP am ersten Lebenstag mit klinischer Symptomatik als Goldstandard. 90
Anhang Tabelle 20: diagnostische Indices des CRP am zweiten Lebenstag mit klinischer Symptomatik als Goldstandard. 91

Anhang Tabelle 21: diagnostische Indices des CRP am dritten Lebenstag mit klinischer Symptomatik als Goldstandard. 92
Anhang Tabelle 22: Serielle CRP-Bestimmungen – Sensitivität und Spezifität bei antibiotischer Behandlung 93
Anhang Tabelle 23: Serielle CRP-Bestimmungen – Sensitivität und Spezifität bei klinischer Symtomatik 93
Anhang Tabelle 24: Blasensprung – Häufigkeit von antibiotischer Behandlung und klinischer Symptomatik nach dem Score 93
Anhang Tabelle 25: Univariantenanalyse 94
Anhang Tabelle 26: Vergleich Philip Studie und I. Universitätsfrauenklinik München (I.UFK) 95

10 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Katharina Susanne Mühlberger, geb. Riemann
Geburtsdatum/-ort:	09. Januar 1974 in Marburg
Familienstand	verheiratet

Schulbildung:

1980 – 1984	Grundschule Eching
1985 – 1990	Werner-Heisenberg Gymnasium Garching
1990 – 1991	Pretoria High School for Girls, Südafrika
1991 – 1993	Werner-Heisenberg Gymnasium Garching Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung:

November 1993	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Universität Leipzig
April 1994	Wechsel an die Technische Universität München
März 1996	Ärztliche Vorprüfung
März 1997	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
März 1999	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
November 2000	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

Okt. – Dez. 1999	Chirurgie/Medical University of South Carolina, USA
Dez. – Feb. 2000	Chirurgie/Klinikum rechts der Isar
Feb. – Juni 2000	Innere Medizin/Krankenhaus München-Bogenhausen
Juni – Sept. 2000	Pädiatrie/Kinderklinik Schwabing

Ärztliche Tätigkeit:

Aug. 2001 – Jan.2003	Ärztin im Praktikum Klinikum rechts der Isar II. Med.
Februar 2003	Assistenzärztin Klinikum rechts der Isar II. Med.
Januar 2004	Elternzeit

11 Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. H. Küster, für die Vergabe des Themas sowie die engagierte Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Allen Freunden und Bekannten, die mir bei den reichlich aufgetretenen Computerproblemen geholfen haben, bin ich sehr dankbar.

Ganz besonders dankbar bin ich meinen Eltern und meinem Mann für ihr Verständnis und ihre liebevolle Unterstützung.