

CRP gesteuerte Beendigung der antibiotischen Behandlung. 5 Jahre Erfahrung eines neonatologischen Zentrums.

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Denis Tilmann Visser
aus Ellwangen

Gießen 2017

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin,
Abteilung für Allgemeinpädiatrie und Neonatologie
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Leitung: Prof. Dr. med. K.-P. Zimmer

Gutachter: Prof. Dr. med. K.-P. Zimmer

Gutachter: PD Dr. med. E. Berkes

Tag der Disputation: 26.06.2018

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | EINLEITUNG..... | 1 |
| 1.1 | Das Neugeborene | 2 |
| 1.2 | Neugeboreneninfektion und Sepsis..... | 3 |
| 1.2.1 | Klinisches Bild einer Neugeboreneninfektion | 5 |
| 1.2.2 | Veränderungen im Blutbild einer Neugeboreneninfektion | 8 |
| 1.2.2.1 | Korpuskuläres Blutbild im Verlauf der Neugeboreneninfektion..... | 8 |
| 1.2.2.2 | Reaktive Veränderungen im Blutplasma während einer Neugeboreneninfektion | 10 |
| 1.2.2.2.1 | Der CRP-Wert als Sepsismarker und Verlaufsparemeter im Rahmen der Neugeboreneninfektion | 11 |
| 1.3 | Therapie der Neugeboreneninfektion und Sepsis | 12 |
| 1.3.1 | Antibiotische Therapie der Neugeboreneninfektion | 13 |
| 1.4 | Behandlungsrichtlinie zur Therapie der Neugeboreneninfektion im Bereich Neonatologie in Gießen..... | 17 |
| 1.4.1 | Indikationen zur Stellung der Diagnose Neugeboreneninfektion im Bereich Neonatologie in Gießen | 18 |
| 1.4.2 | Therapie der Neugeboreneninfektion im Bereich der Neonatologie in Gießen | 19 |
| 1.4.3 | Beendigung der Therapie der Neugeboreneninfektion im Bereich der Neonatologie in Gießen..... | 20 |
| 1.5 | Zielsetzung und Fragestellung dieser Arbeit | 20 |
| 2 | PATIENTEN UND METHODEN | 21 |
| 2.1 | Patientenkollektiv..... | 21 |
| 2.1.1 | Gruppenbildung | 21 |
| 2.2 | Einschlusskriterien | 22 |
| 2.2.1 | Entfernungsberechnung mittels Excel..... | 24 |
| 2.2.2 | Beobachtungszeitraum | 25 |
| 2.2.3 | Diagnoseerfassung | 26 |
| 2.2.4 | Bedingte Antibiosegabe | 27 |
| 2.3 | Erfasste Daten | 27 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2.3.1 | Erfasste Basisdaten | 27 |
| 2.3.2 | Klinische Symptome bei Behandlungsbeginn | 28 |
| 2.3.3 | Erfassung der antibiotischen Therapie | 29 |
| 2.3.3.1 | Erfassung der Dauer der antibiotischen Therapie und Korrelation mit den CRP- Werten anhand grafischer Darstellung in Microsoft Access..... | 29 |
| 2.3.3.2 | Erfassung des Grundes der antibiotischen Therapie, des Antibioseschemas und der gegebenen Antibiotika | 31 |
| 2.3.4 | Semiautomatische Ermittlung der Blutwerte | 32 |
| 2.3.5 | Erfassung der mikrobiologischen Befunde | 35 |
| 2.4 | Statistik..... | 36 |
| 2.4.1 | Problem des multiplen Testens | 36 |
| 2.5 | Ethische Evaluation..... | 37 |
| 3 | ERGEBNISSE..... | 38 |
| 3.1 | Patientenkollektiv..... | 38 |
| 3.1.1 | Eingeschlossene Patienten | 39 |
| 3.1.2 | Ausgeschlossene Patienten | 39 |
| 3.1.3 | Therapieerfolg..... | 41 |
| 3.2 | Basisdaten | 44 |
| 3.3 | Therapie der Neugeboreneninfektion..... | 45 |
| 3.3.1 | Klinisches Bild der Neugeboreneninfektion | 47 |
| 3.3.2 | Antibiotische Therapie..... | 49 |
| 3.3.2.1 | Dauer der antibiotischen Therapie | 54 |
| 3.4 | Das Blutbild im Verlauf der Neugeboreneninfektion | 54 |
| 3.4.1 | Korpuskuläre Veränderungen des Blutbildes im Verlauf der Neugeboreneninfektion.. | 55 |
| 3.4.2 | Reaktive Veränderungen im Blutplasma im Verlauf der Neugeboreneninfektion..... | 67 |
| 3.4.2.1 | Der CRP-Wert im Verlauf der Neugeboreneninfektion | 69 |
| 3.5 | Erregernachweis der Neugeboreneninfektion | 76 |
| 3.6 | Blutentnahmen bei Neugeboreneninfektion..... | 82 |
| 4 | DISKUSSION..... | 84 |
| 4.1 | Patientenkollektiv..... | 85 |
| 4.2 | Klinisches Bild der Neugeboreneninfektion | 86 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 4.3 | Antibiotische Therapie | 88 |
| 4.4 | Das Blutbild im Verlauf der Neugeboreneninfektion | 89 |
| 4.4.1 | Korpuskuläre Veränderungen des Blutbildes im Verlauf der Neugeboreneninfektion.. | 89 |
| 4.4.2 | Reaktive Veränderungen im Blutplasma im Verlauf der Neugeboreneninfektion..... | 93 |
| 4.4.2.1 | Der CRP-Wert im Verlauf der Neugeboreneninfektion | 94 |
| 4.5 | Erregernachweis der Neugeboreneninfektion | 98 |
| 4.6 | Blutentnahmen bei Neugeboreneninfektion..... | 99 |
| 4.7 | Limitationen der Studie..... | 100 |
| 4.8 | Ausblick | 101 |
| 5 | ZUSAMMENFASSUNG | 103 |
| 6 | SUMMARY | 104 |
| 7 | ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS..... | 105 |
| 8 | ABBILDUNGSVERZEICHNIS..... | 107 |
| 9 | DARSTELLUNGSVERZEICHNIS..... | 109 |
| 10 | TABELLENVERZEICHNIS | 110 |
| 11 | LITERATURVERZEICHNIS | 111 |
| 12 | ANHANG | 121 |
| 12.1 | Erfassung der Dauer der antibiotischen Therapie und Korrelation mit den CRP- Werten anhand grafischer Darstellung in Microsoft Access..... | 121 |
| 12.1.1 | Quellcode der grafischen Darstellung der Dauer der antibiotischen Therapie und Korrelation mit den CRP-Werten in Microsoft Access 2013..... | 121 |
| 12.1.2 | Quellcode der Berechnung der Antibiosedauer in Microsoft Access 2013..... | 122 |
| 12.2 | Semiautomatische Ermittlung der Blutwerte | 123 |
| 12.2.1 | Quellcode der Abfrage der Blutwerte in Microsoft Access 2013 | 123 |
| 12.3 | Erfassung der mikrobiologischen Werte..... | 125 |
| 12.3.1 | Quellcode zum Laden der Tabelle der patientenspezifischen mikrobiologischen Proben in Microsoft Access 2013 | 125 |
| 12.3.2 | Quellcode zum Eintrag der mikrobiologischen Daten in die spezifischen Listen in Microsoft Access 2013 | 125 |
| 13 | PUBLIKATIONSVERZEICHNIS..... | 128 |

| | |
|--|------------|
| 14 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG | 129 |
| 15 DANKSAGUNG | 130 |

1 EINLEITUNG

Im Jahr 2012 waren 2 Prozent (%) der Todesfälle von unter 5-jährigen Kindern in Deutschland ursächlich auf eine neonatale Sepsis zurückzuführen. [127] Allein im Bundesland Hessen wurden im Jahr 2012 2.711 Neugeborene beziehungsweise (bzw.) 44,7 % der Kinder, welche innerhalb der ersten 7 Lebenstage in neonatologischer stationärer Therapie waren, durch systemische Antibiotikagabe behandelt. [38] Der Anteil der tatsächlichen bakteriellen Infektionen ist dabei sehr gering. In einer Studie des Universitätsklinikums Ulm wurde bei lediglich 15 der 176 aufgrund einer neonatalen Infektion behandelten Patienten ein Keim im Blut nachgewiesen. [32]

Zur Behandlung von Infektionen bei Neugeborenen wird in der letzten, von 2006 bis 2011 gültigen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) eine antibiotische Therapiedauer von mindestens 5 Tagen empfohlen. [97] Eine antibiotische Therapie birgt neben der gewünschten Keimeradikation auch Risiken. Kupalla et al. wiesen nach, dass eine längere antibiotische Therapie die Inzidenz für Tod, nekrotisierende Enterokolitis sowie Late-onset-Sepsis bei Neugeborenen um den Faktor 2 erhöht. [64]

Unter dem vorherig genannten Punkt und dem Gesichtspunkt der häufig rein kalkulierten antibiotischen Therapie einer vermuteten neonatalen Sepsis sowie zunehmender bakterieller Resistenzentwicklung bestehen zunehmende Bestrebungen, die Dauer der antibiotischen Therapie möglichst kurz zu halten.[2, 27, 61, 92] Als einen möglichen Weg zu diesem Ziel veröffentlichten Ehl et al. 1997 eine Studie, in der die Eignung des C-reaktiven Proteins (CRP) als Marker für die Beendigung einer antibiotischen Therapie bei Neugeboreneninfektion untersucht wurde. [32]

Diese Inauguraldissertation befasst sich mit der Untersuchung der Behandlungsergebnisse bei CRP-gesteuerter Beendigung der antibiotischen Therapie bei Neugeboreneninfektion.

1.1 Das Neugeborene

Ein Neugeborenes ist nach World-Health-Organization-Kriterien (WHO) ein Kind in seinen ersten 28 Lebenstagen. [126] Als Lebendgeborenes wird ein Neugeborenes bezeichnet, das nach Konzeption am Ende der Schwangerschaft außerhalb des mütterlichen Körpers atmet, einen eigenen Puls, bedingt durch Pulsation der Nabelschnur oder des Herzens, oder andere Lebenszeichen wie beispielsweise definitive Bewegungen willkürlicher Muskeln zeigt. [75]

Nach dem Gestationsalter, dem ersten Tag der letzten Monatsblutung bis zur Geburt, werden Neugeborene, welche vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, als Frühgeborene, Neugeborene, welche im Zeitraum zwischen der vollendeten 37. bis zur vollendeten 42. Schwangerschaftswoche geboren wurden, als Reifgeborene und Neugeborene, welche nach der vollendeten 42. Schwangerschaftswoche geboren wurden, als übertragene Neugeborene bezeichnet. [110]

Um das Neugeborene anhand von Geburtsgewicht, Geburtslänge und Geburtskopfumfang beurteilen zu können, wurden Perzentilenkurven nach Geschlecht, Gestationsalter und bezogen auf die gegebene Population definiert. [4] Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile werden als hypotrophe-, Neugeborene zwischen der 10. und der 90. Perzentile als eutrophe-, und Neugeborene mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile als hypertrophe Neugeborene bezeichnet. [72]

Durch die Geburt werden sehr viele physiologische Umstellungen des Neugeborenen in Gang gesetzt. [110]

Um eine möglichst standardisierte Aussage über die Vitalität von Neugeborenen machen zu können, wurde der APGAR-Wert als eine Summe klinischer Parameter definiert. Dazu werden postnatal nach 1, 5 und 10 Minuten das Aussehen des Kindes, der Puls, die Reaktion beim Absaugen, die Aktivität und der Muskeltonus sowie die Atmung mit jeweils 0 – 2 Punkten erhoben und zu einem jeweiligen Gesamtwert des aktuellen Zeitpunktes addiert. [3]

Der arterielle Nabelschnur-pH-Wert dient dazu, eine Aussage über die Sauerstoffversorgung des Kindes vor der Geburt zu treffen. Normwertig ist er größer (>) 7,3, niedrigere Werte werden als Azidose bezeichnet. [13]

Unmittelbar nach der Geburt eines Kindes beginnt die Neugeborenenperiode, welche sich vom 1. bis zum 28. Lebenstag erstreckt. [72]

1.2 Neugeboreneninfektion und Sepsis

Eine einheitliche Definition der Neugeboreneninfektion und Neugeborensepsis gibt es nicht. [69]

Zwei grundlegend verschiedene Definitionen von Sepsis müssen unterschieden werden: Zum einen die Sepsis mit Wachstum eines Keimes in mindestens einer Blutkultur. [39, 69] Zum anderen das klinische Bild einer Sepsis ohne Keimnachweis in einer Blutkultur. [69] Im Gegensatz zur einheitlichen Definition der Sepsis mit Keimnachweis wurden verschiedene Versuche zur Definition der Sepsis ohne Keimnachweis unternommen. [69] Einige Autoren stellen die Diagnose ausschließlich über klinische Symptome:

Fairchild et al. zeigten beispielsweise, dass über das Monitoring der Herzfrequenz und deren plötzliche Veränderung hin zu einer Bradykardie oder einer Tachykardie eine Vorhersage über eine auftretende Sepsis gemacht werden kann. [34]

Andere Autoren nutzen klinische Symptome in Kombination mit veränderten Laborparametern, um die Diagnose einer Sepsis ohne Keimnachweis zu stellen:

Goldstein et al. schlugen im Jahr 2005 die Definition vor, dass mindestens ein Hauptkriterium zusammen mit einem Nebenkriterium in Kombination mit einem klinischen Erscheinungsbild, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer Infektion assoziiert ist, erfüllt sein müssen, um die Diagnose einer Sepsis zu stellen. Eines dieser Hauptkriterien muss dabei eine Abweichung der physiologischen Körpertemperatur oder eine Abweichung des Referenzwertes der Leukozyten, gemessen im peripheren Blut, sein. Bei dem erforderlichen Nebenkriterium werden Abweichungen der Herzfrequenz oder der Atmung betrachtet. Treten beide Hauptkriterien gleichzeitig auf, so bedarf es keiner weiteren Beachtung der Nebenkriterien.

Bei den von Goldstein et al. vorgeschlagenen klinischen Erscheinungsbildern handelt es sich entweder um den Nachweis von Leukozyten in Körperflüssigkeiten, die normalerweise steril sind, um die Perforation eines Hohlorgans, ein Röntgen-Thorax mit dem Bild einer Pneumonie, Hautveränderungen in Form von Petechien oder einer Purpura. [39]

Die Definition von Goldstein et al. wurde von Wynn und Wong 2010 um das Nebenkriterium eines Anstiegs des C-reaktiven Proteins von >10 Milligramm pro Deziliter (mg/dl) im peripheren Blut erweitert. [129]

Andere Autoren nutzen nicht die Definition von Goldstein et al. und haben eigene Kriterien etabliert:

Metsvaht et al. stellen die Diagnose über das Vorliegen von 2 klinischen Symptomen in Kombination von 2 Laborparametern, die außerhalb des Referenzwertes liegen:

Bei den klinischen Symptomen werden vor allem die Körpertemperatur, die Atmung, der Blutdruck, Nahrungsverweigerung, Blähungen, Lethargie oder Hauterscheinungen, wie beispielsweise Petechien betrachtet.

Bei den Laborparametern schlugen Metsvaht et al. folgende Grenzwerte vor:

Eine Leukozytenzahl entweder kleiner ($<$) 5000×10^9 Leukozyten/Liter (l) oder $>20.000 \times 10^9$ Leukozyten/l, ein I/T-Ratio $>0,2$, eine Thrombopenie $<100.000 \times 10^9$ Thrombozyten /l oder einen CRP-Wert >10 Milligramm/l. [78]

Unabhängig von diesen Definitionen wird historisch noch zwischen „Early-onset-Sepsis“ und „Late-onset-Sepsis“ unterschieden. Bei einer Early-onset-Sepsis handelt es sich um eine Neugeboreneninfektion, die innerhalb der ersten 72 – 168 Stunden (h) nach Geburt auftritt. [31, 44, 117] Als Late-onset-Sepsis wird eine Neugeboreneninfektion bezeichnet, welche erst mit einem gewissen Abstand zur Geburt auftritt. Es finden sich hier Angaben von mindestens 48 h nach Geburt [43] über mindestens 72 h [8] bis hin zu 6 Tagen postnatal. [117]

Die Rate der positiven Blutkulturen mit Keimnachweis bei neonataler Sepsis schwankt in der Literatur sehr stark. So ist sie in Entwicklungsländern im Vergleich zu Industrieländern im Durchschnitt höher. [130] Jeon et al. konnten in Seoul (Südkorea) eine Rate von 5,77 % positiver Blutkulturen aller behandelten neonatalen Septitiden nachweisen, Tröger et al. in Deutschland eine Rate von 9,8 %. [55, 116] Die Raten positiver Blutkulturen reichen aber auch beispielsweise von 22,8 % in Myanmar (Thailand) bis hin zu 42,7 % in Kathmandu (Nepal). [104, 118]

Auch beim nachgewiesenen Keimspektrum herrschen teilweise regionale Unterschiede. [120]

Während bei der Early-onset-Sepsis von einem transplazentaren- bzw. einem vom maternalen Genitaltrakt ausgehenden aufsteigenden Übertragungsweg ausgegangen wird, werden für die Late-onset-Sepsis der postnatale Übertragungsweg bzw. die Umgebung als Keimüberträger in Betracht gezogen. [29]

Der größte Teil der Infektionen bei Early- und Late-onset-Sepsis gehen von grampositiven Bakterien aus, seltener von gramnegativen Bakterien, gefolgt von Pilzinfektionen.

Als häufigster Keim der Early-onset-Sepsis wurden grampositive Streptokokken der Gruppe B nachgewiesen, gefolgt von gramnegativen Escherichia coli Bakterien (E. coli). An dritter Stelle ist der grampositive Staphylococcus aureus zu nennen. [12, 106, 111]

Bei den, eine Late-onset-Sepsis verursachenden Keimen sind weltweit an erster Stelle grampositive Koagulase-negative Staphylokokken zu nennen, welche einen Anteil von 53,2 – 77,9 % aller Keimnachweise ausmachen. An zweiter Stelle steht der grampositive Staphylococcus aureus, in Deutschland gefolgt von gramnegativen E. coli Bakterien. [12, 29, 117]

Als Risikofaktoren für eine Infektion mit Koagulase-negativen Staphylokokken wurden unter anderem liegende Gefäßzugänge, eine mechanische Beatmung sowie eine verlängerte Dauer einer parenteralen Ernährung beobachtet. [6, 12, 79]

1.2.1 Klinisches Bild einer Neugeboreneninfektion

Von der Abnahme einer Blutkultur bis zum Erhalt eines Keimnachweises mit Antibioogramm vergehen in den meisten Fällen mindestens 48 Stunden. [8, 37] Aufgrund des geringen Blutprobevolumens und der zusätzlich oftmals nur einmaligen Probeentnahme bei Neugeborenen ist mit häufig falsch negativen Ergebnissen der Blutkulturen zu rechnen. [8, 37] Aus diesen Gründen spielen die klinischen Symptome zum Erkennen einer Neugeboreneninfektion eine große Rolle.

Das klinische Bild der Neugeboreneninfektion lässt sich in verschiedene Symptomgruppen gliedern.

Zum einen gibt es allgemeine Symptome:

Häufig wird als erstes Symptom von der Mutter oder dem Pflegepersonal eine optische- oder Verhaltensänderung berichtet: „Kind verhält sich komisch“, „Kind gefällt mir heute nicht“. Zusätzlich finden sich objektivierbare Veränderungen wie eine verminderte Trinkleistung. [71] So fand sich in einer Studie von Bekhof et al. in 14,4 % aller Fälle bei 187 Neugeboreneninfektionen das Symptom Trinkschwäche. [8] Lutsar et al. beobachteten eine Trinkschwäche in einer Studie mit 108 Patienten bei circa (ca.) 36 %. [69] Als weiteres allgemeines Symptom kann eine verminderte Aktivität (oder Schlaptheit) auftreten, welche in einer Studie von Lim et al. bei knapp der Hälfte aller 158 untersuchten Fälle von Neugeboreneninfektion beobachtet wurde. [67] Ursächlich kann eine verminderte Aktivität oder Trinkschwäche unter anderem als Ausdruck von Schmerzen des Kindes angenommen werden. [98]

Ein weiteres allgemeines Symptom ist ein fahles Hautkolorit. [8, 59, 67] Ursache eines auffälligen bzw. fahlen Hautkolorits können unter anderem eine verminderte mikrovaskuläre Organperfusion bzw. eine septisch bedingte Kreislaufzentralisation sein. [24, 28, 98] Bekhof et al. beobachteten ein auffälliges Hautkolorit in einer Studie mit 187 Episoden einer Neugeboreneninfektion in 50,3 % der Fälle, wobei in dieser Studie das Symptom der Symptomgruppe den Kreislauf betreffend zugeordnet war. [8] Auch Hypoglykämien, als Ausdruck eines erhöhten Glucosebedarfs, können als klinisches Zeichen auftreten. [28]

Weiterhin gibt es spezifische Symptome, die sich noch in weitere Gruppen unterteilen lassen:

Zu den kreislaufbezogenen Symptomen zählen Bradykardie und die durch die zytokinvermittelte Vasodilatation bedingte arterielle Hypotension, Tachykardie und eine verlängerte kapilläre Füllungszeit. [8, 24, 59, 67] Die berichtete Häufigkeit von Tachykardien betrug 31 %. [8, 69]

Hypotensionen mit verlängerten kapillären Füllungszeiten traten in der Studie von Bekhof et al. bei 37,4 % der Patienten auf, in der Studie von Lutsar et al. bei lediglich ca. 12 % der Patienten. [8, 69] Als Zeichen einer Myokarditis oder Endokarditis kann das Neugeborene neben Tachykardien auch Symptome der Bradykardie entwickeln. [98] Bekhof et al. fassten hier Bradykardien mit Apnoen zusammen und beobachteten beides zusammen betrachtet bei 57,8 % der Episoden. [8] Von Lutsar et al. wurden Bradykardien in ca. 23 % der Fälle beobachtet. [69]

Zur Symptomgruppe der respiratorischen Symptome gehören Tachypnoen mit erhöhtem Sauerstoffbedarf sowie Apnoen und Sättigungsabfälle. Ursächlich wird hier eine Sepsis assoziierte Pneumonie beschrieben. [28, 98] Bekhof et al. konnten bei 57,8 % der Patienten Apnoen und Sättigungsabfälle feststellen, 43,9 % der Patienten mussten eine Atemunterstützung erhalten und 25,1 % der Patienten hatten einen erhöhten Sauerstoffbedarf. [8] Lutsar et al. konnten bei ca. 40 % der Patienten einen erhöhten Sauerstoffbedarf feststellen und ca. 34 % der Patienten wiesen Apnoen und Sättigungsabfälle auf. [69] Lim et al. zeigten, dass 43 % der Patienten eine Atemhilfe benötigten, während 65,8 % das Bild einer Apnoe, Bradycardie oder Zyanose zeigten. [67]

Eine weitere Symptomgruppe betrifft die Temperaturregulation.

Ursächlich für Temperaturregulationsstörungen ist die Reaktion exo- und endogener Pyrogene wie beispielsweise Mikroorganismen bzw. Tumornekrosefaktor-Alpha oder

Interleukin-6 mit dem Organum vasculosum der Lamina Terminalis, dem Temperaturregulationszentrum des Gehirns. [124] Ein typisches, Infekt assoziiertes Fieber, wie es häufig im Erwachsenenalter auftritt, findet sich bei Neugeboreneninfektionen jedoch selten, da diese klinisch sowohl eine Hypo- als auch in einer Hyperthermie präsentieren können. [8, 67] Eine Hyperthermie wurde von Bekhof et al. in 15,0 % der Fälle, von Lutsar et al. in ca. 23 % der Fälle beobachtet. [8, 69] Eine Hypothermie trat bei beiden Autoren mit geringerer Häufigkeit auf. Bekhof et al. konnten eine Hypothermie bei 1,1 % der Fälle nachweisen, Lutsar et al. bei ca. 3 % der Patienten. [8, 69]

Eine weitere Symptomgruppe wird durch intravasal bedingte Veränderungen verursacht. Zytokininduziert kann es im Rahmen einer Sepsisreaktion des Körpers zu einer gesteigerten intravasalen Hämolyse, zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung sowie zu Kapillarlecks und zu einer verminderten mikrovaskulären Organperfusion kommen. [24, 28, 59, 98] Der Ausdruck einer gesteigerten intravasalen Hämolyse kann sich klinisch in einem atypischen ikterischen Hautkolorit präsentieren. [28, 59] Als Zeichen einer disseminierten intravasalen Gerinnung können Petechien auftreten. [59, 98] In der Studie von Lutsar et al. wurde dies in ca. 4 % der Episoden beobachtet. [69] Tritt ein Kapillarleck auf, so kann sich dies im klinischen Bild von Ödemen zeigen. [24, 28, 59] Diese können sich, im Zusammentreffen mit einer zuvor beschriebenen disseminierten intravasalen Gerinnung, auch als Hämatome präsentieren. [24, 28, 59]

Eine weitere Symptomgruppe umfasst neurologische Symptome.

Diese werden beispielsweise durch eine, die Sepsis begleitende, Meningitis hervorgerufen. [98] Klinisch präsentieren sich neurologische Symptome durch Ruhelosigkeit, Wimmern, Apathie, Lethargie oder schrilles Schreien. [98] Bekhof et al. konnten eine vermehrte Reizbarkeit als Ausdruck neurologischer Symptome bei 22 % der Patienten feststellen, Lutsar et al. stellten eine vermehrte Reizbarkeit lediglich bei ca. 9 % der Patienten fest. [8, 69]

Insgesamt ist das Stellen der klinischen Diagnose einer Neugeboreneninfektion aufgrund der komplexen physiologischen Anpassungsvorgänge des jungen Organismus sehr schwierig. [34] In der Studie von Lutsar et al. zeigten 69 % der Patienten 3 und mehr unterschiedliche Symptome, 35 % 4 und mehr unterschiedliche Symptome und 19 % der Patienten mehr als 5 unterschiedliche Symptome. [69]

1.2.2 Veränderungen im Blutbild einer Neugeboreneninfektion

Das menschliche Blut besteht aus korpuskulären Elementen und aus dem Blutplasma. [14] Bei den korpuskulären Elementen handelt es sich um Erythrozyten zum Sauerstofftransport, Thrombozyten als Teil des hämostatischen Systems und Leukozyten, die eine wesentliche Rolle bei der Abwehr von Krankheitserregern spielen. [108]

Dem Blutplasma kommen viele Aufgaben zu: Unter anderem dient es dem Transport von Nährstoffen und Stoffwechselprodukten, als Speicher- und Transportmedium von Gerinnungsfaktoren, dem Aufrechterhalten des kolloidosmotischen Druckes sowie dem Transport von biologisch aktiven Signalmolekülen, die beispielsweise im Rahmen eines Entzündungsgeschehens aktiv sind. [48, 50, 108]

1.2.2.1 Korpuskuläres Blutbild im Verlauf der Neugeboreneninfektion

Bei Neugeboreneninfektionen können im Blutbild Veränderungen folgender Parameter auftreten: Die Leukozytenzahl, der Anteil stabkerniger Leukozyten als Ausdruck einer Linksverschiebung, gemessen durch den Immature-to-total-Quotienten (I/T-Quotient) und die Thrombozytenzahl. [57, 74, 97]

Bei der Bestimmung der Leukozytenzahl handelt es sich um die Gesamtzahl der weißen Blutzellen, welche eine wesentliche Rolle bei der Abwehr von Krankheitserregern spielen. [108] Der Wert ist in Sensitivität und Spezifität als Parameter bei Neugeboreneninfektionen limitiert. [59] In einer Studie mit 166.092 untersuchten Neugeborenen in den USA wurde bei 60 % der Patienten, bei denen ein Keim im Blut nachgewiesen wurde, weder eine Leukozytose noch eine Leukopenie festgestellt. Als Referenzparameter gaben Hornik et al. für eine Leukopenie eine Leukozytenzahl kleiner 5.000 pro Kubikmillimeter ($/\text{mm}^3$) Blut und für eine Leukozytose eine Leukozytenzahl größer 19.999 $/\text{mm}^3$ Blut an. [51] Eine Leukopenie war jedoch häufiger als eine Leukozytose mit einer Neugeboreneninfektion assoziiert. [51]

In einer Untersuchung von Philip et al. wies die Leukopenie in Bezug auf Neugeboreneninfektionen eine Sensitivität von 50 % und eine Spezifität von 94 % auf. [91]

Allerdings können auch folgende maternale und plazentare Faktoren zu einer Leukopenie des Neugeborenen führen: maternale arterielle Hypertension, Präeklampsie und Intrauterine Wachstumsretardierung. [51, 59] Aufgrund dieser Faktoren weisen

hypotrophe Neugeborene häufiger eine von einer Infektion unabhängige, bis zu 72 h postnatal anhaltende, „verspätete Neutropenie“ auf. [84]

Ein weiterer diagnostischer Parameter des korpuskulären Blutbildes bei Neugeboreneninfektion ist die Linksverschiebung. [57] Diese ist definiert als ein vermehrtes Auftreten jugendlicher, noch unreifer Formen neutrophiler Granulozyten, der größten Subgruppe der Leukozyten. [49] Ausdruck der Linksverschiebung ist der so genannte I/T-Quotient. Berechnet wird er aus dem Quotienten stabkerniger jugendlicher neutrophiler Granulozyten geteilt durch die Gesamtzahl der Granulozyten. [106, 108] Als Grenzwert für den Hinweis auf eine Neugeboreneninfektion wurde eine Ratio größer 0,2 vorgeschlagen. [59] In einer Studie mit 166.092 an Neugeboreneninfektion erkrankten Patienten zeigte sich, dass bei positiver Blutkultur der Mittelwert des I/T-Quotienten auf 0,32 (95 % Konfidenzintervall (KI): 0,30 – 0,33) im Vergleich zu 0,16 (95 % KI: 0,16 – 0,16) bei negativer Blutkultur erhöht war. [51] Bei Infektionen mit Keimnachweis wurde in einer weiteren Studie gezeigt, dass der I/T-Quotient im Median bei grampositiven Erregern höher ist als bei gramnegativen Erregern (0,32 zu 0,19). [99] Hornik et al. beschrieben eine Sensitivität von 54,6 % bei einem Grenzwert des I/T-Quotienten von $>0,2$ bei positiver Blutkultur, Gonzales et al. eine Sensitivität von 38 % bei einem Grenzwert von $>0,16$. Die Spezifität wurde in diesen Studien nicht bestimmt. [40, 51]

Im Rahmen einer Neugeboreneninfektion kann es auch zu einer Interleukin-6 vermittelten Thrombozytose oder -zytopenie kommen. Die Inzidenz ist insgesamt jedoch gering, wobei eine Thrombozytopenie häufiger auftritt. [36] In einer Untersuchung von 469 Patienten mit Neugeboreneninfektion wiesen lediglich 24,7 % eine Thrombozytopenie und 7,7 % eine Thrombozytose auf (Normbereich 150.000 – 450.000/mm³). [1, 36] Während Guida et al. eine erregerspezifische Ausprägung der Thrombozytopenie in unterschiedlich starker Ausprägung beobachteten, konnten Manzoni et al. keine Erregerspezifität nachweisen. Beide Forschungsgruppen kamen auch zu dem Ergebnis, dass sowohl der Verlauf der Thrombozytenzahl als auch die erstmalige Bestimmung nicht als Monitoring- und Sepsisparameter einer Neugeboreneninfektion geeignet sind. [45, 73] Postnatal gelten Werte von größer 150 Milliarden pro Liter (GIGA/l) Blut als normwertig, welche im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie abfallen können. [96] Auch findet sich häufig, unabhängig

einer Infektion bei gesunden Neugeborenen, eine postnatale Thrombozytopenie, die bis zu 72 Stunden nach Geburt auftreten kann. [96] Ein weiterer Grund, der gegen die Verwendung als Monitoring- und Sepsisparameter spricht, ist der Umstand, dass eine während einer Neugeboreneninfektion aufgetretene Thrombozytopenie auch noch für Tage bis Wochen nach Infektionsablauf bestehen bleiben kann. [93]

1.2.2.2 Reaktive Veränderungen im Blutplasma während einer Neugeboreneninfektion

Eine Infektion oder ein Gewebstrauma führen zu einer Aktivierung von an Entzündungsprozessen beteiligten Zellen: Fibroblasten, Leukozyten und Endothelzellen. Diese produzieren daraufhin proinflammatorische Zytokine wie beispielsweise Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Procalcitonin oder Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha). [10, 30, 54, 95]

Interleukin-6 war in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Forschung. [19] Aufgrund seiner Rolle in der frühen Immunantwort bei Infektionen steigt es bereits Stunden vor dem CRP im Plasma an. [103, 119] Ein Anstieg des Zytokins konnte bereits bis zu 2 Tage vor dem Auftreten von klinischen Symptomen bei Neugeborenen mit beginnender Sepsis gezeigt werden. [65] In einer Untersuchung mit an Meningokokken-Sepsis erkrankten Patienten betrug die Halbwertszeit von IL-6 im Mittelwert 103 Minuten (Standardabweichung \pm 37 Minuten). [123] Innerhalb von 24 h fällt der IL-6-Spiegel wieder auf das Ausgangsniveau zurück. [81] Chiesa et al. fanden heraus, dass gesunde Reifgeborene einen signifikant niedrigeren IL-6-Spiegel (Mittelwert 1,6 Nanogramm pro Liter (ng/l) (95 % KI: 1,28 – 2,23) aufweisen als Frühgeborene (Mittelwert 10,9 ng/l (95% KI: 6,53 – 18,4), was die Festlegung individueller Basiswerte anhand Gestationsalter notwendig macht. [21]

Mit einer relativ hohen Sensitivität von 75 – 90 % bei Messung innerhalb der ersten 24 h nach Infektionsbeginn ist IL-6 jedoch aufgrund seiner sehr kurzen Halbwertszeit als Sepsismarker kritisch zu werten. [15, 26, 70, 85, 105]

IL-6 stimuliert in der Leber die Produktion von Proteinen der Akut-Phase-Reaktion wie beispielsweise des C-reaktiven Proteins. [30, 36, 54, 125]

1.2.2.2.1 Der CRP-Wert als Sepsismarker und Verlaufsparemeter im Rahmen der Neugeboreneninfektion

Das C-reaktive Protein wurde erstmals in den 1930er-Jahren als Plasmaprotein im Zusammenhang mit Pneumokokken-Infektionen beschrieben. Das C-Polysaccharid der Bakterien konnte die Bildung des Proteins in der akuten Erkrankungsphase triggern. [115] Ein Anstieg des CRP im Rahmen einer Infektion, Gewebsverletzung oder eines Traumas wie beispielsweise im Rahmen einer Operation dient dazu, als Teil der Akut-Phase-Reaktion die Entzündungsursache zu neutralisieren und die Heilung des verletzten Gewebes zu beschleunigen. [54] Dies geschieht, indem CRP einen CRP-Liganden-Komplex mit zerstörten Zellmembranen bildet und dadurch Phagozyten, die Fresszellen des Immunsystems, bindet, aktiviert und so die Immunantwort verstärkt. [30]

Da die CRP-Konzentration im Rahmen einer Akut-Phase Reaktion auf das bis zu 1.000-fache des Ausgangswertes ansteigen kann, eignet sie sich gut zum Nachweis eines Entzündungsgeschehens. [87, 122] Die Plasmahalbwertszeit beträgt 19 Stunden und ist unabhängig von der aktuellen Plasmakonzentration. [121] Die Neusynthese und damit der Anstieg mit Konzentrationen über 5 Milligramm pro Liter (mg/l) erfolgt innerhalb von 6 Stunden nach einem Stimulus mit einem Peak bei 24 – 48 Stunden. [36, 88, 90]

Meem et al. konnten bei einer Untersuchung, in die Studien aus einem 30-jährigen Zeitraum (1980 – 2010) einfließen, für das CRP im Rahmen einer Neugeboreneninfektion eine Sensitivität von 41 – 96 % bei einer Spezifität von 72 – 100 % angeben. [76]

Bei vernachlässigbar geringer Plazentagängigkeit des CRP und unter den genannten Punkten eignet sich das CRP sehr gut als Parameter zur Überwachung der aktuellen Entzündungsaktivität und Ausprägung der Infektion bei Neugeborenen. [36, 56]

In der von 2006 bis 2011 gültigen AWMF-Leitlinie zur Therapie der Neugeboreneninfektion wird für den CRP-Wert 24 Stunden nach Krankheitsbeginn eine Sensitivität von 97 % bei einer Spezifität von 94 % mit einem positiven prädiktiven Wert von ~99 % und einem negativen prädiktiven Wert von 100 % angegeben. [97]

Im Jahr 1985 wurde ein Zusammenhang zwischen einem Anstieg des CRP-Wertes im Verlauf einer Neugeboreneninfektion und dessen Abfall bei erfolgreicher Behandlung festgestellt. [90]

Es konnte auch gezeigt werden, dass die Geburt und der Geburtsmodus als Stressfaktoren Einfluss auf den CRP-Wert haben können:

Kaapa et al. konnten bei einer Untersuchung von 238 Reifgeborenen feststellen, dass der Geburtsmodus einen Einfluss auf den CRP-Anstieg hat. Es wurde der CRP-Wert 24 und 72 Stunden nach Geburt gemessen und dabei festgestellt, dass dieser nach 24 Stunden bei einer Vakuumextraktion, gefolgt von einer vaginalen Entbindung am stärksten ansteigt. Bei einer Sectio konnte der geringste CRP-Anstieg 24 Stunden postnatal gemessen werden. Während Neugeborene nach einer Vakuumextraktion einen CRP-Wert 24 Stunden postnatal von im Mittelwert ca. 18 mg/l zeigten, lag der CRP-Wert in den beiden anderen Gruppen im Mittel unter 10 mg/l. 72 Stunden nach Geburt waren die CRP-Werte noch leicht erhöht, lagen in allen Gruppen aber unter 10 mg/l und es konnten im Vergleich der einzelnen Geburtsmodi keine signifikanten Unterschiede mehr festgestellt werden. Bei der Untersuchung, ob die Dauer der Geburt (unter 12 Stunden vs. über 12 Stunden) einen Einfluss auf die CRP-Konzentration postnatal hat konnte in dieser Gruppe kein Unterschied festgestellt werden. [56]

Bellieni et al. stellten bei einer Untersuchung mit 1012 Reifgeborenen, in der sie die CRP-Konzentration 24, 48, 72 und 96 Stunden nach Geburt gemessen hatten, fest, dass das CRP-Maximum bei vaginaler Geburt nach 72 Stunden mit einem Mittelwert von 0,54 mg/dl ($SD \pm 0,035$) erreicht wurde und im Vergleich zu einer Geburt per Sectio mit einem Mittelwert von 0,37 mg/dl ($SD \pm 0,043$) signifikant höher war. [9]

Hofer et al. konstatierten 2012 in einem Review, dass CRP-Werte in Abhängigkeit des Gestationsalters unterschiedliche Normwerte aufweisen können, aber aufgrund der aktuellen Datenlage und der Divergenz der untersuchten Kohorten es noch einer weiteren Validierung dieser Referenzwerte bedarf. [46]

Als Normwerte bei gesunden Neugeborenen beträgt der CRP-Wert bei Geburt im Median 3,3 mg/l (95 % KI: 3,1 – 3,5), 24 Stunden postnatal 4,1 mg/l (95 % KI: 3,7 – 4,5) und 45 Stunden nach der Geburt 4,0 mg/l (95 % KI: 3,7 – 4,4). Diese Unterschiede im Verlauf sind vermutlich auf die postnatalen Anpassungen des Organismus zurückzuführen, bisher aber noch weitgehend unerforscht. [21]

1.3 Therapie der Neugeboreneninfektion und Sepsis

Die Therapie der Neugeboreneninfektion besteht aus mehreren Komponenten:

An erster Stelle steht die ursächliche Behandlung mit antibakteriellen Substanzen. [57]

An zweiter Stelle steht die symptomatische Therapie auftretender Komplikationen.

Hierbei ist ein frühzeitiger Behandlungsbeginn wichtig, um das Auftreten von Sekundärkomplikationen, wie beispielsweise Gerinnungsstörungen, Kreislaufinsuffizienzen, Nierenfunktionsstörungen oder Leberfunktionsstörungen zu vermeiden. [31]

Besteht der Verdacht einer Neugeboreneninfektion, sollte umgehend ein klinisches Monitoring begonnen werden. Treten erste Symptome auf, sollte rasch eine intensivmedizinische Überwachung mit kardiopulmonalem Monitoring und der Möglichkeit einer respiratorischen Unterstützung eingeleitet werden. [37]

Wesentlicher Bestandteil der Behandlung ist eine optimale supportive Therapie sämtlicher im Verlauf der Infektion auftretender Funktionsstörungen von Organsystemen. [109]

Dazu gehört, auf eine optimale Gewebsoxygenierung (gemessen über die Kapilläre Füllungszeit und den peripheren Puls) und Stabilisierung der hämodynamischen Situation (gemessen über die Ausscheidung und ein Blutdruckmonitoring) zu achten und gegebenenfalls eine Antipyrese durch Senkung der Inkubortemperatur einzuleiten. [31, 74, 83] Um einer Sepsis assoziierten Katabolie vorzubeugen, sollte eine ausreichende, notfalls parenterale Ernährung sichergestellt werden. [37] Weitere Faktoren der Behandlung einer Neugeboreneninfektion sind, sofern indiziert, die Blutdruckstabilisierung durch Volumen- und Katecholamingabe mit Flüssigkeitsbilanzierung sowie der Ausgleich von Elektrolytentgleisungen, Hypoglykämien oder einer metabolischen Azidose. [52, 57, 59]

1.3.1 Antibiotische Therapie der Neugeboreneninfektion

Besteht der Verdacht einer Neugeboreneninfektion, sollte zusätzlich zu den im vorangegangenen Teil beschriebenen Maßnahmen, unverzüglich eine antibiotische Therapie eingeleitet werden, da diese die infektionsbedingte Mortalität reduzieren kann. [57, 98, 109]

Bei Antibiotika handelt es sich um Stoffe, die, je nach Wirkungsmechanismus, Erreger abtöten oder das Erregerwachstum hemmen und dabei gleichzeitig eine möglichst geringe Toxizität für den Patienten aufweisen. [47]

Bei der Gabe eines Antibiotikums ist es wichtig, eine spezifische Konzentration der Substanz im zu behandelnden Kompartiment zu erreichen, um die nötige Wirkung zu entfalten. Aufgrund der substanzspezifischen Pharmakodynamik und vor allem mit den

damit verbundenen Plasmahalbwertszeiten ist es zur Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen wichtig, auf die adäquate Dosierung und Dosisintervalle zu achten. [2] Bislang gibt es keine randomisierten, kontrollierten Studien, welche die bestmögliche antibiotische Therapie der Neugeboreneninfektion hinsichtlich Kombinationen von Antibiotika oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen untersuchen.

Jedes Antibiotikum besitzt seine Vor- und Nachteile sowie individuelle Nebenwirkungen. [98]

Die Antibiose sollte, abhängig des zu erwartenden Keimspektrums, empirisch und kalkuliert begonnen werden. Liegt ein Erregernachweis vor, sollte die antibiotische Therapie auf eine, für den Erreger sensible Antibiose deeskaliert werden. [52, 59, 74, 109] Bei der antibiotischen Therapie sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden, dass es teilweise gravierende regionale Unterschiede des zu erwartenden Keimspektrums gibt. [120]

Als initiales Therapieschema hat sich zur Therapie der Neugeboreneninfektion häufig eine Kombination aus Ampicillin, einem Aminopenicillin, in Kombination mit Gentamycin, einem Aminoglykosid, nach Leitlinie der American Academy of Pediatrics als wirksam erwiesen. [52, 59, 83, 109] Ampicillin ist hier einem Cephalosporin vorzuziehen, da es eine bessere Wirksamkeit gegen *Listeria monocytogenes* und Enterokokken besitzt. [109]

Zeigt sich die Kombination aus Aminopenicillinen und Aminoglykosiden als wirkungslos, sollte bei fehlendem Keimnachweis die Therapie auf Cephalosporine der dritten Generation, beispielsweise Ceftazidim in Kombination mit Vancomycin, einem Glykopeptid-Antibiotikum, umgestellt werden. [37]

Während in älteren Publikationen häufig eine längere Dauer der antibiotischen Therapie zur Behandlung bakterieller Infektionen propagiert wurde, deuten aktuellere Veröffentlichungen diesbezüglich ein Umdenken an. [68]

Unter dem Gesichtspunkt zunehmender Resistenzentwicklungen der Keime gegen Antibiotika legen neuere Studien nahe, die Therapiedauer möglichst kurz zu halten und die Behandlung der Infektion und nicht etwa die Eradikation einer Besiedelung mit Keimen in den Vordergrund zu stellen. [59, 98]

Chastre et al. wiesen beispielsweise im Jahre 2003 in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Untersuchung nach, dass es bei einer verkürzten Dauer der antibiotischen Behandlung von Pneumonien im Erwachsenenalter zu einer Reduktion

der Resistenzentwicklung der Keime bei gleichem klinischen Outcome kam. [18] Annähernd gleiches Ergebnis konnte Singh et al. beobachtet werden. [107]

Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine kürzere Therapiedauer zudem das Risiko erneuter Infektionen beziehungsweise die Gefahr von Folgeinfektionen durch Selektion resistenter Erreger senkt. [66] Weiterhin kommt es durch die gegebenen Antibiotika zur Eradikation anaerober Bakterien der Darmflora mit Suppression von *E. coli* und *S. faecalis* und einem möglichen Wachstum von Klebsiellen und *Enterobacter species pluralis* (spp.) [11]

In der aktuell gültigen S-3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e. V. wird anhand neuer Studienlage eine Verkürzung der Dauer der antibiotischen Therapie als positiv und überzeugend bewertet. Gleichzeitig kommt es zu einer Verminderung der Resistenzentwicklung einzelner Keime. Weiterhin werden die Kosten aufgrund der kürzeren Therapiedauer und damit einhergehender kürzerer Patientenliegedauer ohne negativen Einfluss auf die klinische Heilung gesenkt. [27]

Ein zusätzlicher Punkt, der für die Reduzierung der Dauer der antibiotischen Therapie spricht ist, dass neuere Studien andeuten, dass zum einen eine antibiotische Therapie überhaupt, zum anderen auch die Dauer der antibiotischen Therapie in der Neonatalperiode positiv mit dem Auftreten von Allergien, Asthma und Atopischer Dermatitiden im späteren Leben zu korrelieren scheint. [17, 63, 77]

Aktuell finden sich in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben bezüglich der Dauer der antibiotischen Therapie von Neugeboreneninfektionen.

Diese reichen von 2 – 3 Tagen bis hin zu 10 – 14 Tagen, wenn keine Begleitinfektionen wie beispielsweise eine Meningitis vorliegen. [37, 83, 109]

Ehl et al. stellten in einer prospektiven zweiarmigen Studie fest, dass sich eine wirksame antibiotische Therapie der Neugeboreneninfektion über eine Normalisierung des CRP-Wertes überwachen lässt. Sie verglichen eine Kontrollgruppe mit fixer, 5-tägiger Antibiotikatherapie mit einer Versuchsgruppe, die eine CRP-gesteuerte Antibiotikatherapie erhielt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, die einen Median der Therapiedauer von 5 Tagen aufwies, konnte die Therapiedauer in der Versuchsgruppe auf einen Median von 4 Tagen reduziert werden.

Zur Therapiekontrolle wurde ein Zeitraum von 28 Tagen nach der letzten Antibiotikagabe festgelegt. Wurde innerhalb dieses Zeitraumes eine erneute antibiotische Therapie aufgrund der gleichen Diagnose begonnen und lag nach den von den Autoren dieser Arbeit gewählten Kriterien ein Fokus bzw. der Verdacht einer erneuten Infektion vor, so

wurde die Diagnose einer Reinfektion gestellt. Im Vergleich beider Therapiearme konnten Ehl et al. eine annähernd gleiche erfolgreiche Behandlungsrate erzielen. Eine erneute antibiotische Therapie war in der Versuchsgruppe der CRP-gesteuerten Antibiotikatherapie bei einem von 38 Kindern notwendig (97,4 % erfolgreiche Behandlungsrate) und in der Kontrollgruppe mit fixer, 5-tägiger Antibiotikatherapie bei 2 von 42 Kindern (95,2 % erfolgreiche Behandlungsrate). [32]

Couto et al. untersuchten in den Jahren 1996 bis 2002 die Möglichkeit der CRP-gesteuerten Beendigung der antibiotischen Therapie bei Late-onset-Sepsitiden, welche zwischen der 72. Lebensstunde und dem 28. Lebenstag über einen positiven Keimnachweis in einer Blutkultur diagnostiziert wurden. Sie verglichen hier eine Kontrollgruppe (n = 76) mit fixer, mindestens 14-tägiger antibiotischer Therapie mit einer Interventionsgruppe (n = 120), bei der die antibiotische Therapie CRP-getriggert beendet wurde. Als Cut-off-Parameter zur Beendigung der antibiotischen Therapie wählten sie einen CRP-Wert von <12 mg/l.

Während der Median der Behandlungsdauer in der Kontrollgruppe mit 85 eingeschlossenen Kindern bei 16 Tagen lag, konnte der Median in der Interventionsgruppe mit 138 eingeschlossenen Kindern auf 9 Tage reduziert werden. Die Mortalität lag in der Kontrollgruppe mit 17,6 % (15 Patienten) höher als in der Interventionsgruppe (15,9 %; 22 Patienten). Eine Reinfektion trat in der Kontrollgruppe bei 2 Patienten (2,4 %) auf und in der Interventionsgruppe mit CRP-gesteuerter Beendigung der antibiotischen Therapie bei 1,4 % (ebenfalls 2 Patienten). [25]

Jaswal et al. verfolgten einen ähnlichen Ansatz: 48 Stunden nach Beginn der antibiotischen Therapie bei Neugeboreneninfektion erfolgte eine CRP-Kontrolle. Lag der Wert unter 6 mg% (entspricht 6 mg/dl [112]), so wurde die antibiotische Therapie beendet, war der Wert noch über 6 mg% erhöht, so wurden die Patienten 2 Therapiearmen zugeteilt: Im ersten Therapiearm erfolgte eine tägliche CRP-Kontrolle und die antibiotische Therapie wurde beendet sobald der CRP-Wert unter 6 mg% fiel. Im zweiten Therapiearm wurde die antibiotische Therapie für 7 Tage durchgeführt und es erfolgte eine CRP-Kontrolle erst am 7. Tag. Die antibiotische Therapie wurde im zweiten Therapiearm am 7. Tag bei CRP-Werten unter 6 mg% ebenfalls beendet. Lagen in beiden Gruppen noch erhöhte CRP-Werte vor, so wurde die antibiotische Therapie bis zum Erreichen eines CRP-Wertes unter 6 mg% fortgeführt. In die Studie konnten 50 an einer Neugeboreneninfektion erkrankten Patienten eingeschlossen werden. Bei 22 Patienten konnte nach 48 Stunden die antibiotische Therapie beendet werden. Im Therapiearm mit

täglichen CRP-Kontrollen konnte bei einem Patienten die antibiotische Therapie nach 5 Tagen beendet werden, 13 Patienten mussten länger als 7 Tage antibiotisch behandelt werden. Im zweiten Therapiearm konnte die antibiotische Therapie bei 3 Patienten nach 7 Tagen beendet werden und 11 Patienten wurden länger als 7 Tage behandelt. Innerhalb von 28 Tagen nach Beendigung der antibiotischen Therapie trat bei keinem der Patienten eine Reinfektion auf (0 %). [53]

Patil et al. erbrachten den Nachweis, dass es bei einer Neugeboreneninfektion bei adäquater, keimsensitiver antibiotischer Therapie bereits 48 Stunden nach Therapiebeginn zu einem Abfall des CRP-Wertes kommt. [86]

In der ab 2006 bis 2011 gültigen AWMF-Leitlinie zur Behandlung einer Neugeboreneninfektion wird eine antibiotische Therapiedauer von 5 – 7 Tagen empfohlen, wenn kein Erregernachweis in einer Blutkultur vorliegt. Liegt ein Erregernachweis in einer Blutkultur vor, so sollte die Dauer der antibiotischen Therapie auf 7 – 10 Tage verlängert werden. [97] Aktuell (12.05.2017) wird die Neufassung der Leitlinie noch überarbeitet und wurde dementsprechend noch nicht veröffentlicht. Eine Fertigstellung der neuen Leitlinie ist für den 31.03.2018 geplant. [33]

1.4 Behandlungsrichtlinie zur Therapie der Neugeboreneninfektion im Bereich Neonatologie in Gießen

In der Neonatologie des Perinatalzentrums Gießen wurden Früh- und Neugeborene mit der Diagnose einer Neugeboreneninfektion nach einer festgelegten Behandlungsrichtlinie therapiert, welche am 13.07.2005 bezüglich einer CRP-gesteuerten Beendigung der antibiotischen Therapie auf Basis der damals aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse modifiziert wurde. [32]

Dieses Prozedere steht nicht im Widerspruch mit der später (2006) publizierten Leitlinie zur Therapie der Neugeboreneninfektion, in der eine CRP-gesteuerte Beendigung der antibiotischen Therapie genannt, aber aufgrund noch unzureichender Datenlage noch nicht als Empfehlung ausgesprochen wird. [97]

1.4.1 Indikationen zur Stellung der Diagnose Neugeboreneninfektion im Bereich Neonatologie in Gießen

Die Indikation zur Therapie wurde anhand klinischer und laborchemischer Parameter durch den diensthabenden Arzt gestellt und im Kolloquium der täglich stattfindenden Stationsbesprechungen kritisch evaluiert. Als Parameter zur Therapieindikation zählten:

- Klinische Parameter:
 - o respiratorische Symptomatik (Stöhnatmung, Einziehungen, Tachypnoe, ein pathologischer Befund im Röntgenbild, Sauerstoffbedarf, Beatmungsbedarf),
 - o Apnoe oder Sättigungsabfall,
 - o Bradykardie,
 - o arterielle Hypotension oder verlängerte Rekapillarisationszeit,
 - o Tachykardie,
 - o Kapillarleck/Ödeme,
 - o Hypoglykämie,
 - o Hypothermie,
 - o Hyperthermie,
 - o auffälliges Hautkolorit,
 - o Petechien,
 - o Hämatome,
 - o Ikterus,
 - o Trinkschwäche,
 - o neurologische Symptome (Lethargie, Irritabilität, Krampfanfälle).

- Laborchemische Parameter:
 - o CRP-Wert >10 mg/l,
 - o IL-6-Wert >30 Pikogramm pro Milliliter (pg/ml),
 - o I/T-Quotient >0,2,
 - o positive Blutkultur.

Da es sich bei Neugeboreneninfektionen um schwerwiegende, unter Umständen tödliche Erkrankungen mit Folgekomplikationen handelt, ist ein frühzeitiger und rascher

Behandlungsbeginn, auch unter dem Risiko einer Übertherapie in Kauf zu nehmen. [83, 98]

Aus diesem Grund wurde im Bereich der Neonatologie Gießen die Behandlung in Übereinstimmung mit der AWMF-Leitlinie begonnen, sobald 2 Parameter beobachtet wurden oder pathologische Werte aufwiesen bzw. der behandelnde Arzt unabhängig der Erfüllung der Behandlungskriterien die Indikation zur Therapie sah. [97]

1.4.2 Therapie der Neugeboreneninfektion im Bereich der Neonatologie in Gießen

Die Therapie der Neugeboreneninfektion im Bereich der Neonatologie in Gießen bestand aus mehreren Komponenten. Zum einen erfolgte eine antibiotische Therapie:

Bei der antibiotischen Therapie wurde primär eine antibiotische Kombinationstherapie aus Ampicillin und Gentamycin gegeben. War bereits eine antibiotische Vortherapie der Mutter erfolgt, so wurde nach Evaluation der vorangegangenen Therapie die antibiotische Kombination um Cefotaxim erweitert bzw. Ampicillin durch Cefotaxim ersetzt.

Als Sekundärtherapie bei fehlendem klinischen Ansprechen oder bei nosokomialen Infektionen wurde die antibiotische Kombination auf Ceftazidim in Kombination mit Vancomycin gewechselt.

Die zweite Komponente der Therapie bestand aus der supportiven Therapie aller im Verlauf einer Neugeboreneninfektion auftretenden Funktionsstörungen von Organsystemen. Hierzu erfolgten eine engmaschige klinische Kontrolle und gegebenenfalls eine intensivmedizinische Überwachung. Bei Auftreten von Komplikationen wurden diese entsprechend den allgemeingültigen neonatologischen Behandlungsrichtlinien therapiert.

Es erfolgte mehrmals täglich eine kritische Evaluation der Therapie anhand des klinischen Erscheinungsbildes und erhobener Laborparameter im Kolloquium im Rahmen der Stationsbesprechungen.

1.4.3 Beendigung der Therapie der Neugeboreneninfektion im Bereich der Neonatologie in Gießen

Die Therapie der Neugeboreneninfektion wurde durchgeführt, bis ein CRP-Wert <10 mg/l vorlag und sich das klinische Bild des Patienten stabilisiert hatte. Die Entscheidung zur Beendigung der Therapie wurde im Kolloquium im Rahmen der Stationsbesprechungen von Dienstärzten und Oberärzten gefällt.

1.5 Zielsetzung und Fragestellung dieser Arbeit

Im Bereich der Neonatologie Gießen erfolgte seit 2005 eine CRP-gesteuerte Beendigung der antibiotischen Therapie.

Bislang wurde, nach dem Wissen des Autors, keine Studie veröffentlicht, die eine CRP-gesteuerte Beendigung der antibiotischen Therapie bei Neugeboreneninfektionen retrospektiv bei größeren Fallzahlen untersucht (Stand: 20. Oktober 2016).

Diese Arbeit beschäftigt sich in Form einer retrospektiven Datenanalyse mit dem Erkennen, der Behandlung und der Indikation zur Beendigung der antibiotischen Therapie von Neugeboreneninfektionen. Zusätzlich wird ein Vergleich von Gruppen unterschiedlichen Gestationsalters durchgeführt.

Als primärer Zielparameter soll die Frage beantwortet werden, ob eine CRP-gesteuerte Beendigung der antibiotischen Therapie bei Neugeboreneninfektion unter dem Aspekt einer Reinfektion sicher ist.

Weiterhin soll in dieser Arbeit die Diagnosestellung einer Neugeborenensepsis untersucht werden. Dies erfolgt, indem klinische Symptome und laborchemische Parameter zu Beginn der Neugeboreneninfektion ausgewertet und in den Kontext der Literatur gesetzt werden.

Die bisher übliche Einteilung einer Neugeboreneninfektion in Early-onset-Sepsis und Late-onset-Sepsis wird auf Grundlage der erhobenen Daten im Kontext der bisherigen Arbeiten zu diesem Thema kritisch evaluiert.

In einem weiteren Teil der Arbeit werden die Veränderungen laborchemischer Infektionsparameter im Therapieverlauf untersucht.

2

PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

Grundlage dieser Promotionsarbeit sind alle im Zeitraum vom 01.07.2007 bis einschließlich 30.06.2012 in dem Bereich Neonatologie Gießen behandelten, an einer Neugeboreneninfektion erkrankten Patienten beider Geschlechter.

Zum Bereich Neonatologie Gießen zählen die Stationen „Moro“, „Bessau“ und die neonatologische Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen. Es handelt sich hierbei um eine retrospektive, deskriptive Datenanalyse.

2.1.1 Gruppenbildung

Das Gestationsalter der Patienten war rechnerisch nach dem ersten Tag der letzten Menstruationsblutung und zusätzlich bei klinischer Differenz durch den Ballard Score bestimmt worden. [5] Die Zuweisung der Patienten erfolgte in 3 Gruppen: Die erste Gruppe bildeten die Reifgeborenen (Gestationsalter 37+0 bis 42+0 Wochen (37+0 – 42+0)). Frühgeborene, welche vor der 37+0 Schwangerschaftswoche geboren waren wurden nochmals in 2 Gruppen unterteilt: Moderat Frühgeborene, welche zwischen der 32+0 und der 36+6 Woche geboren waren (32+0 – 36+6) und Frühgeborene, welche vor der 32+0 Woche geboren waren (<32+0). [72] War das Gestationsalter retrospektiv nicht eruierbar oder lag über der 42+0 Schwangerschaftswoche, so wurden die Patienten keiner Gruppe zugeordnet und von der weiteren Datenauswertung ausgeschlossen.

2.2 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien galt zum einen die stationäre Behandlung im Bereich Neonatologie Gießen. Weiterhin war mindestens eine der folgenden „International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems 10 Diagnosen“ (ICD-10) Voraussetzung zum Einschluss. [128] Hierzu zählten:

| <i>ICD-10-Code</i> | <i>Bedeutung</i> |
|--------------------|---|
| <i>P36.-</i> | <i>Bakterielle Sepsis beim Neugeborenen Inkl.: Angeborene Sepsis</i> |
| <i>P36.0</i> | <i>Sepsis beim Neugeborenen durch Streptokokken, Gruppe B</i> |
| <i>P36.1</i> | <i>Sepsis beim Neugeborenen durch sonstige und nicht näher bezeichnete Streptokokken</i> |
| <i>P36.2</i> | <i>Sepsis beim Neugeborenen durch Staphylococcus aureus</i> |
| <i>P36.3</i> | <i>Sepsis beim Neugeborenen durch sonstige und nicht näher bezeichnete Staphylokokken</i> |
| <i>P36.4</i> | <i>Sepsis beim Neugeborenen durch Escherichia coli</i> |
| <i>P36.5</i> | <i>Sepsis beim Neugeborenen durch Anaerobier</i> |
| <i>P36.8</i> | <i>Sonstige bakterielle Sepsis beim Neugeborenen</i> |
| <i>P36.9</i> | <i>Bakterielle Sepsis beim Neugeborenen, nicht näher bezeichnet</i> |

Tabelle 1- ICD-10 Codes Sepsis.

Eine Nachbeobachtung oder Elternbefragung war aufgrund der anonymisierten Auswertung der Daten im Rahmen des Ethikvotums nicht möglich. Deshalb wurden nur Patienten in die Studienpopulation eingeschlossen, deren Heimatort näher am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, gelegen war als zu einem anderen Standort einer Kinderklinik. Durch dieses Einschlusskriterium sollte sichergestellt werden, dass eine mögliche Wiederaufnahme des Patienten zur erneuten antibiotischen Therapie innerhalb von 28 Tagen mit hoher Wahrscheinlichkeit erfasst wurde.

Folgende Kliniken wurden berücksichtigt:

| <i>Postleitzahl</i> | <i>Ort</i> | <i>Name der Klinik</i> |
|---------------------|-------------------|--|
| 35392 | Gießen | UKGM Gießen |
| 35745 | Herborn | Vitos Klinik Rehberg |
| 34125 | Kassel | Klinikum Kassel |
| 65929 | Frankfurt am Main | Klinikum Frankfurt Höchst |
| 35043 | Marburg | UKGM Marburg |
| 35113 | Bonn | Universitätsklinikum Bonn |
| 35757 | Sankt Augustin | Asklepios Klinik Sankt Augustin |
| 56073 | Koblenz | Gemeinschaftsklinikum Kemperhof |
| 57072 | Siegen | DRK-Kinderklinik Siegen |
| 63069 | Offenbach | Sana Klinikum Offenbach |
| 63450 | Hanau | Klinikum Hanau |
| 63571 | Gelnhausen | Main-Kinzig-Kliniken |
| 36043 | Fulda | Klinikum Fulda |
| 65199 | Wiesbaden | Dr. Horst Schmidt Kliniken |
| 55131 | Mainz | Universitätsmedizin Mainz |
| 64287 | Darmstadt | Darmstädter Kinderkliniken Prinzessin Margaret |

Tabelle 2- Neonatologische Zentren im Umkreis von Gießen.

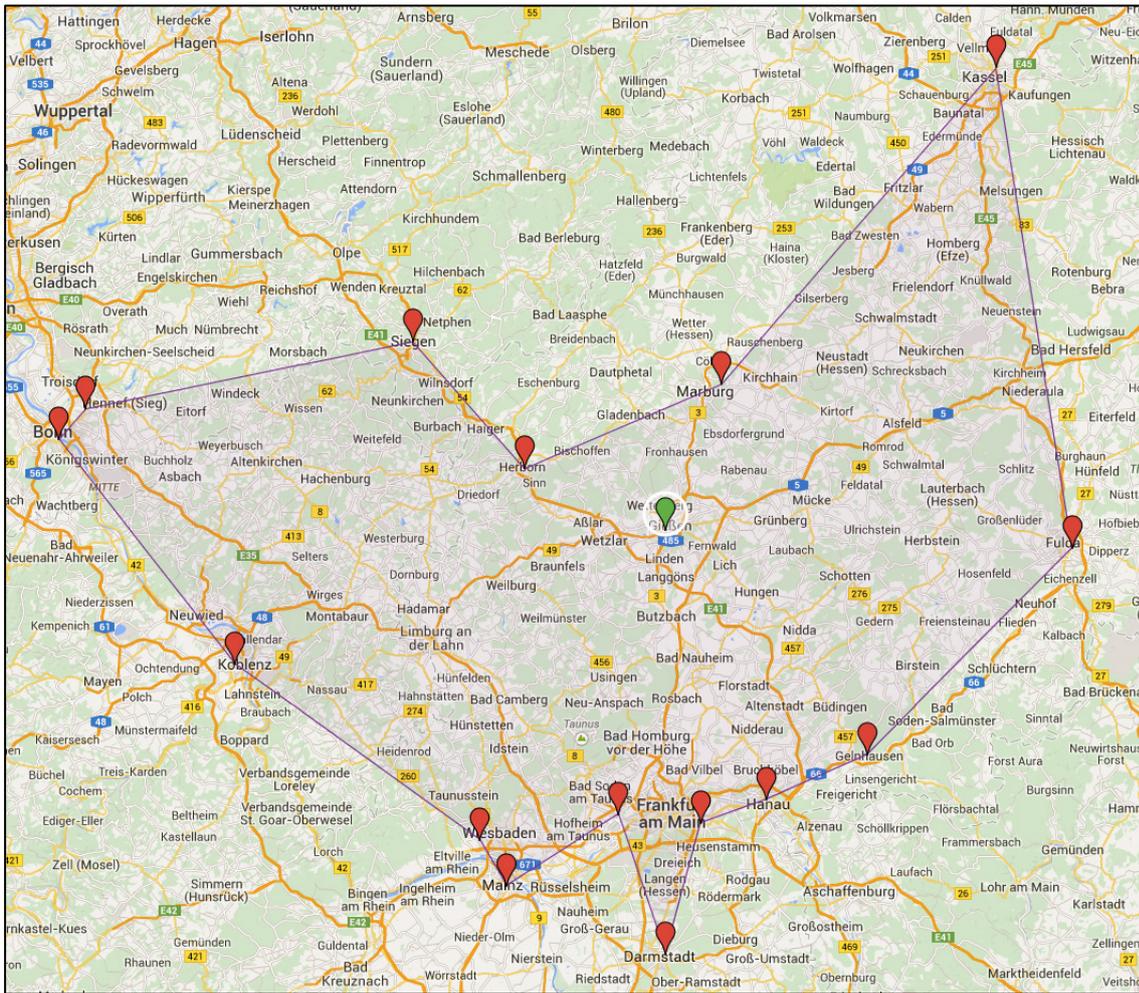


Abbildung 1- Neonatologische Zentren im Umkreis von Giessen. [42]

In dieser Abbildung sind die Kinderkliniken im Umkreis von Giessen in Rot markiert. Der Standort Giessen wurde Grün markiert.

Sobald ein Kriterium für den Ausschluss des Patienten aus der Studie erfüllt war, wurde der Datensatz nicht weiterbearbeitet.

2.2.1 Entfernungsberechnung mittels Excel

Um eine automatisierte Überprüfung der Entfernung zur nächsten Kinderklinik zu ermöglichen, kam eine, nach Vorlage von Jamie Bull abgeänderte, Excel-Funktion zur Anwendung. [16]

```
Function G_DISTANCE(Origin As String, Destination As String, Optional Requery As Boolean) As Double
Dim myRequest As XMLHTTP60
```

```

Dim myDomDoc As DOMDocument60
Dim distanceNode As IXMLDOMNode
Dim tempFile As String
Dim strTemp As String
Dim nextFileNum As Long
    G_DISTANCE = 0
    On Error GoTo exitRoute
    Origin = CleanQuery(Origin)
    Destination = CleanQuery(Destination)
    Origin = Origin & ",germany"
    Destination = Destination & ",germany"
    tempFile = ""
    tempFile = Environ("temp") & "\" & Origin & "_" & Destination & ".tmpdst"
    If (Len(Dir(tempFile)) = 0) Or Requery Then ' query Google
        ' Read the XML data from the Google Maps API
        Application.Wait (Now + TimeValue("0:05:20"))
        Set myRequest = New XMLHTTP60
        myRequest.Open "GET",
"http://maps.googleapis.com/maps/api/directions/xml?origin=" _
        & Origin & "&destination=" & Destination & "&sensor=false", False
        myRequest.Send
    Else
        nextFileNum = FreeFile
        Open tempFile For Input As #nextFileNum
        Line Input #nextFileNum, strTemp
        G_DISTANCE = strTemp / 1000
        GoTo exitRoute
    End If
    Set myDomDoc = New DOMDocument60
    myDomDoc.LoadXML myRequest.responseText
    Set distanceNode = myDomDoc.SelectSingleNode("//leg/distance/value")
    If Not distanceNode Is Nothing Then
        G_DISTANCE = distanceNode.Text / 1000
        If (Len(Dir(tempFile)) = 0) Then Call CreateFile(tempFile, distanceNode.Text)
    End If
exitRoute:
    Close #nextFileNum
    Set distanceNode = Nothing
    Set myDomDoc = Nothing
    Set myRequest = Nothing
End Function

```

Darstellung 1- Quellcode der Excel-Funktion G_Distance.

Mit dieser Funktion wurde auf die Maps-Funktion von Google zugegriffen und die kürzeste Wegstrecke, fahrbar mit dem Auto, zwischen 2 Postleitzahlen ermittelt. [41] Somit konnten die jeweiligen Entfernungen zu allen umliegenden neonatologischen Zentren berechnet und mit der Entfernung zum Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen abgeglichen werden.

2.2.2 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum wurde auf 5 Jahre, vom 01.07.2007 bis zum 30.06.2012, festgelegt. Der gesamte Behandlungszeitraum musste innerhalb dieses Intervalls liegen. Waren die Patienten bereits vor dem 01.07.2007 aufgenommen bzw. wurden sie nach dem 30.06.2012 entlassen, so wurden sie aus der Studie ausgeschlossen.

2.2.3 Diagnoseerfassung

Als Grundlage zur Diagnoseerfassung diente die Kodierung im Dokumentationssystem der Klinik. Im Expertengremium wurden Diagnosen im Konsens ermittelt, die unter Umständen die Messgrößen wie beispielsweise den CRP-Wert, die Therapiedauer oder die Gabe einzelner Antibiotika verfälschen können. An dieser Konferenz beteiligt waren PD Dr. med. H. Ehrhardt, leitender Oberarzt der neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, Dr. med. D. Faas, Oberarzt der neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, Dr. med. Jan De Laffolie, Facharzt für Pädiatrie, sowie Prof. Dr. med. M. Heckmann, ehemaliger leitender Oberarzt der neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen. Im Ergebnis wurden Kinder mit folgenden Diagnosen ausgeschlossen:

- vorangegangene Operationen.

Der Ausschluss aufgrund vorangegangener Operationen erfolgte, da diese zu einer nicht infektionsbedingten Erhöhung des CRP-Wertes führen können. [54]

- perinatale Asphyxie.

Patienten mit perinataler Asphyxie und Neugeboreneninfektion wurden nach gängiger AWMF-Leitlinie behandelt, da im Rahmen der Therapie häufig eine Hypothermiebehandlung eingesetzt wird und in Folge dessen eine klinische Beurteilbarkeit des Patienten nur eingeschränkt möglich ist. [35, 97]

- Meningitis und nosokomiale Pneumonie.

Um das Risiko der Patienten möglichst gering zu halten, wurde aufgrund der Möglichkeit einer Infektion eines Kompartiments mit Risiko eines negativen CRP-Wertes trotz persistierender Infektion die antibiotische Therapie nach gültiger AWMF-Leitlinie durchgeführt und nicht CRP-gesteuert beendet, da hierzu für die CRP-gesteuerte Beendigung der Therapie nicht ausreichend wissenschaftliche Daten vorliegen. [62, 97] Gleiches galt für nosokomiale Pneumonien.

- schweres Fehlbildungssyndrom (z. B. Chromosomenaberrationen, Myelomeningocele (MMC), Gastroschisis, Omphalozele, kongenitale Zwerchfellhernie (CDH), Uropathien, interventionsbedürftiges Vitium cordis).

Bei schweren Fehlbildungssyndromen ist eine klinische Beurteilbarkeit oft deutlich herabgesetzt. Auch hier erfolgte die Therapie nach gültiger AWMF-Leitlinie, weshalb der Ausschluss aus der Studie erfolgte. [97]

- Tod.

Da mit dem Tod ein vorzeitiger Endpunkt der Therapie erreicht ist und keine Aussage über eine erfolgreiche CRP-gesteuerte Beendigung der Therapie getroffen werden kann, wurden diese Patienten ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

Die im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten wurden im Anschluss nochmals separat ausgewertet. Es wurde zum einen eruiert, ob die Patienten an einer Reinfektion verstorben waren. Zum anderen wurde ermittelt, ob die Patienten aufgrund multifaktorieller Gegebenheiten wie z. B. einem schweren Fehlbildungssyndrom in Kombination mit einer Neugeboreneninfektion verstarben, oder ob eine Neugeboreneninfektion die alleinige Todesursache darstellte.

2.2.4 Bedingte Antibiosegabe

Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten, die während des stationären Aufenthaltes antibiotisch behandelt wurden. Um die Einhaltung der Behandlungsrichtlinie zu prüfen, wurde bei Patienten, bei denen die antibiotische Behandlung auch nach dem Absinken des CRP-Wertes unter 10,0 mg/l fortgesetzt wurde, die Fortführung der antibiotischen Therapie mit Begründung dokumentiert.

2.3 Erfasste Daten

Nach Erhebung des kompletten Datensatzes wurden die Daten vor der statistischen Auswertung verblindet.

2.3.1 Erfasste Basisdaten

Es wurden folgende Basisdaten erfasst: Das Gestationsalter bei Geburt in Wochen und Tagen. Das Geburtsgewicht, die Geburtslänge und der Geburtskopfumfang. Weiterhin

wurden die APGAR-Werte und der arterielle Nabelschnur-pH erhoben. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wurde in Tagen aus dem Aufnahme- sowie dem Entlassdatum berechnet.

2.3.2 Klinische Symptome bei Behandlungsbeginn

Der Infektionsbeginn wurde in Tagen durch den Abstand Geburt bis Symptom- und Behandlungsbeginn festgelegt. Die klinischen Symptome, welche zum Behandlungsbeginn vorlagen, wurden erfasst. Hierbei wurden folgende Symptome aus den Arztbriefen ausgewertet:

- respiratorische Symptomatik (Stöhnatmung, Einziehungen, Tachypnoe, Befund Röntgenbild, Sauerstoffbedarf, Beatmungsbedarf),
- Apnoen oder Sättigungsabfälle,
- Bradykardien,
- arterielle Hypotensionen oder verlängerte Rekapillarisationszeiten,
- Tachykardien,
- Kapillarlecks oder Ödeme,
- Hypoglykämien,
- Hypothermien,
- Hyperthermien,
- auffällige Hautkolorite,
- Petechien,
- Hämatome,
- Ikterus,
- Trinkschwächen,
- neurologische Symptome (Lethargie, Irritabilität, Krampfanfälle).

Weiterhin wurde die Anzahl der aufgetretenen Symptome pro Patient erfasst und ausgewertet.

2.3.3 Erfassung der antibiotischen Therapie

2.3.3.1 Erfassung der Dauer der antibiotischen Therapie und Korrelation mit den CRP-Werten anhand grafischer Darstellung in Microsoft Access

Um die Dateneingabe übersichtlicher zu gestalten und um sie zu vereinfachen, wurde für Microsoft Access 2013 eine grafische Darstellung der CRP-Verläufe mit Aufnahme- und Entlassdatum sowie dem Zeitraum der Antibiosegabe für jeden einzelnen Patienten als Abfrage programmiert:

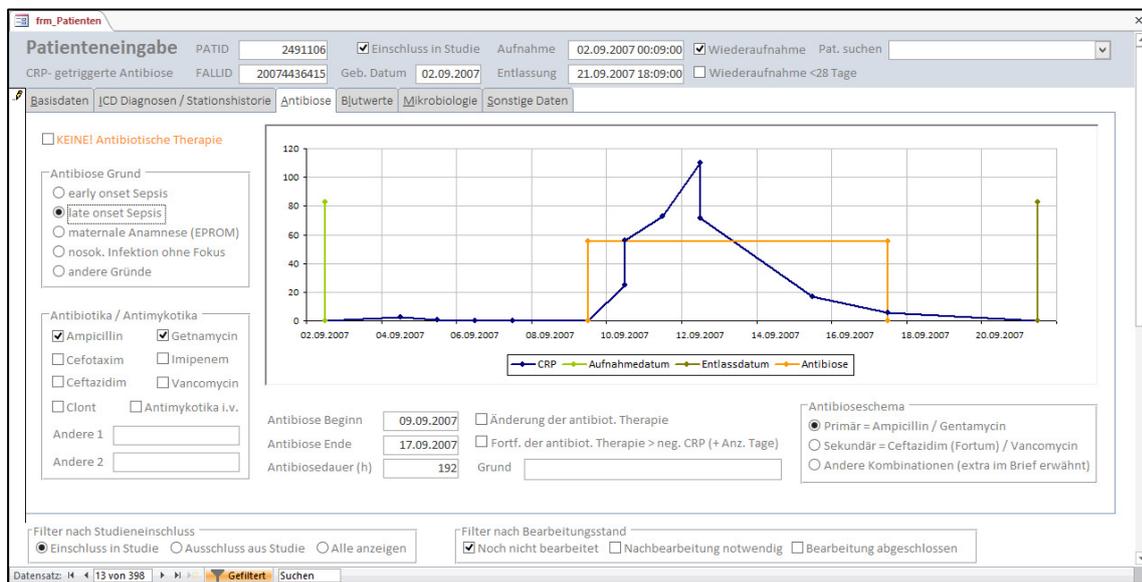


Abbildung 2- Eingabemaske Antibiose in Access 2013.

Grafische Darstellung des CRP-Wertes im Verlauf des stationären Aufenthaltes. Der CRP-Verlauf ist in Blau dargestellt. Das Aufnahmedatum ist als hellgrüne Vertikale dargestellt, das Entlassdatum als dunkelgrüne Vertikale. Die Längen der Vertikalen des Aufnahme- und Entlassdatums entsprechen dem 0,75-fachen des im stationären Aufenthalt maximal gemessenen CRP-Wertes. In Orange ist der Zeitraum der antibiotischen Therapie markiert. Die Höhe der horizontalen Geraden, die den Zeitraum der antibiotischen Therapie markiert, entspricht dem 0,5-fachen des im stationären Aufenthalt maximal gemessenen CRP-Wertes.

Jedem Patienten wurde eine Patienten-ID (PATID) und für jede in Betracht kommende stationäre Aufnahme eine Fall-ID (FALLID) zugewiesen. Aus dem klinikinternen Datenverarbeitungssystem wurden für alle ausgewerteten Patienten die CRP-Werte ausgelesen und anhand der Aufnahme- und Entlassdaten der jeweiligen Fall-ID zusammen mit dem Entnahmedatum des CRP-Wertes in einer Excel-Tabelle namens

tbl_CRP zusammengeführt. Aus dieser Tabelle wurden dann, über eine Abfrage, die benötigten CRP-Werte ausgelesen.

Die Länge und Skalierung der x-Achse des Diagramms wurden anhand des Aufnahme- und Entlassdatums skaliert. Die Skalierung und Höhe der y-Achse wurden automatisch anhand des maximalen, während des stationären Aufenthaltes gemessenen CRP-Wertes des jeweiligen Patienten ermittelt. Um eine einheitliche Darstellung zu gewährleisten, wurden Aufnahme- und Entlassdatum als vertikale Geraden dargestellt. Der Antibiosebeginn und das Datum der letzten Antibiosegabe wurden ebenfalls als vertikale Geraden dargestellt, die über eine Horizontale verbunden wurden. Um dem Problem einer unterschiedlichen Skalierung der y-Achse und eventueller Unübersichtlichkeit des Diagramms vorzubeugen, wurde wie folgt vorgegangen:

Als y-Koordinaten für die Aufnahme- und Entlassdatumsdarstellung wurde das 0,75-fache des maximal erreichten CRP-Wertes im Zeitraum des stationären Aufenthaltes gewählt. Für die y-Koordinaten der Darstellung der Dauer der antibiotischen Therapie wurde der 0,5-fache Wert des maximal erreichten CRP-Wertes im Zeitraum des stationären Aufenthaltes gewählt. Waren im Zeitraum des stationären Aufenthaltes keine CRP-Werte erfasst worden, so wurde für die y-Koordinaten von Aufnahme- und Entlassdatumsdarstellung 7,5 gewählt, für die y-Koordinaten der Antibiosedarstellung 5,0 gewählt.

Der Code wurde schließlich als eigenes Microsoft-Access-Modul implementiert, welches über die selbst programmierte Access-Funktion „Diagramm (FALLID.Value)“ aufgerufen werden konnte. FALLID.Value diente in dieser Funktion zur Übergabe der FALLID an die Funktion. So konnte eine schnelle Überprüfung der Antibiosegabe während des Aufenthaltes, die bestenfalls mit ansteigendem CRP-Wert begonnen und mit abfallendem CRP-Wert beendet wurde, durchgeführt werden.

(Der Quellcode der entsprechenden Funktion findet sich im Anhang auf Seite 121.)

Die Dauer der antibiotischen Therapie wurde in Tagen anhand des eingegebenen Datums des Antibiosebeginns sowie des Antibioseendes über eine Formel in Access berechnet.

(Der Quellcode der entsprechenden Formel findet sich im Anhang auf Seite 122.)

2.3.3.2 Erfassung des Grundes der antibiotischen Therapie, des Antibioseschemas und der gegebenen Antibiotika

Bei jedem in der Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Indikation zur antibiotischen Therapie retrospektiv aus den Arztbriefen ermittelt und folgenden Gruppen zugeteilt:

- antibiotische Therapie aufgrund einer Early-onset-Sepsis,
- antibiotische Therapie aufgrund einer Late-onset-Sepsis,
- antibiotische Therapie aufgrund maternaler Anamnese,
- antibiotische Therapie aufgrund einer nosokomialen Infektion ohne Fokus,
- antibiotische Therapie aufgrund nicht näher bezeichneter Indikationen bzw. Gründe.

Als Early-onset-Sepsis galt ein Symptombeginn innerhalb der ersten 72 Stunden nach Geburt und Late-onset-Sepsis dementsprechend bei Symptombeginn später als 72 Stunden postnatal. [44] Zusätzlich wurde ohne Berücksichtigung der Arztbriefe anhand des Geburtsdatums und des Beginns der antibiotischen Therapie ausgewertet, bei wieviel Prozent der Patienten die Therapie innerhalb von 72 Stunden begonnen wurde.

Als Antibioseschema wurde zum einen ein „primäres Antibioseschema mit Ampicillin/Gentamycin“ erfasst, zum anderen ein „sekundäres Antibioseschema mit Ceftazidim/Vancomycin“ oder andere Kombinationen. [28, 71] Um Rückschlüsse auf die gegebenen Antibiotikakombinationen ziehen zu können, wurde ausgewertet, wie viele Patienten bis zu 2 Antibiotika erhielten, und wie viele Patienten mehr als 2 Antibiotika im Rahmen ihrer Therapie erhielten. Es wurden folgende, im Bereich Neonatologie Gießen im Rahmen der lokalen Behandlungsrichtlinie häufig gegebenen Antibiotika erfasst:

- Ampicillin,
- Gentamycin,
- Cefotaxim,
- Imipenem,
- Ceftazidim,
- Vancomycin,
- Metronidazol.

Wurden bei der Behandlung der Patienten noch weitere Antibiotika eingesetzt, so wurden diese in einem Freitextfeld erfasst.

Wurde die antibiotische Therapie trotz CRP-Wertes unter 10 mg/l fortgeführt, wurde dies mit der jeweiligen Begründung der Abweichung vom Protokoll erfasst.

2.3.4 Semiautomatische Ermittlung der Blutwerte

Aus dem klinikinternen Datenverarbeitungssystem des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, wurden für alle, in die Studie eingeschlossene Patienten Blutwerte ausgelesen und anhand der Aufnahme- und Entlassdaten der jeweiligen Fall-ID zusammen mit dem Entnahmedatum des jeweiligen Blutwertes in einer Excel-Tabelle zusammengeführt. Aus dieser Tabelle wurden dann über eine Abfrage folgende Blutwerte in Abhängigkeit der Antibiotikagabe respektive des Behandlungsbeginns ausgelesen:

- 0 ± 12 Stunden nach Behandlungsbeginn,
- 24 ± 6 Stunden nach Behandlungsbeginn,
- 36 ± 6 Stunden nach Behandlungsbeginn,
- 48 ± 6 Stunden nach Behandlungsbeginn,
- Therapieende (entspricht dem Ende der Antibiotikagabe) ± 12 Stunden.

Es wurde jeweils der Wert, der dem angegebenen Zeitpunkt am nächsten und noch im Abfragezeitraum lag, gewählt. Als Blutwerte wurden CRP, Interleukin-6, Leukozyten, stabkernige Granulozyten, segmentkernige Granulozyten und Thrombozyten abgefragt. Bei der Auswertung wurde weiterhin die Anzahl der jeweils erhobenen Werte zu den bestimmten Zeitpunkten in den einzelnen Gruppen bestimmt. Der I/T-Quotient wurde, soweit jeweils ein Wert von stabkernigen und segmentkernigen Granulozyten vorhanden war, als stabkernige Granulozyten geteilt durch die Summe aus stabkernigen Granulozyten und segmentkernigen Granulozyten, berechnet. [28]

Weiterhin wurden das CRP-Maximum und die Dauer bis zum Erreichen dessen in Stunden nach Beginn der Antibiosegabe über eine Abfrage ausgelesen. Über die erhaltenen Werte wurde dann die Dauer zwischen Erreichen des CRP-Maximums und Beendigung der antibiotischen Therapie in Stunden berechnet. Die jeweiligen Ergebnisse wurden schließlich als Gleitkommazahl in Tagen umgerechnet.

Zum einfacheren Verständnis wird die Zeit zwischen dem Beginn der antibiotischen Therapie und dem Erreichen des CRP-Maximums im Folgenden als Anbehandlungsdauer definiert, die Zeit zwischen dem Erreichen des CRP-Maximums und dem Ende der antibiotischen Therapie als Ausbehandlungsdauer.

Um eine Aussage über die durchschnittlich längere Ausbehandlungsdauer im Vergleich zur Anbehandlungsdauer treffen zu können, wurden für jeden Patienten die Anbehandlungsdauer von der Ausbehandlungsdauer abgezogen und die Ergebnisse ausgewertet.

Der Code für die Abfrage der Blutwerte wurde schließlich als eigenes Microsoft-Access-Modul implementiert, welches über die selbst programmierte Access-Funktion „Update_Blutwerte()“ aufgerufen werden konnte. Zuvor waren die Variablen „Beginn“ und „Ende“ als globale Variablen definiert worden und ihr Wert jeweils auf das Datum des Antibiosebeginns bzw. des Antibioseendes festgelegt worden. (Der Quellcode der entsprechenden Funktion findet sich im Anhang auf Seite 123.)

Nach Erfassung der Blutwerte wurden diese hinsichtlich pathologischer Werte in den einzelnen Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten überprüft. Die Anzahl der pathologischen Werte in Prozent der zu den einzelnen Messzeitpunkten vorliegenden Werte wurde grafisch dargestellt. Folgende Referenzwerte wurden gewählt:

- Eine Leukozytose lag vor, sobald die Anzahl der Leukozyten im peripheren Blut mehr als 19,99 GIGA/l betrug. [51]
- Eine Leukozytopenie lag vor, sobald die Anzahl der Leukozyten im peripheren Blut weniger als 5 GIGA/l betrug. [51]
- Ein I/T-Quotient war erhöht, sobald dieser über 0,2 lag. [59]
- Ein erhöhter Interleukin-6-Wert lag vor, sobald dieser auf über 30 pg/ml im peripheren Blut erhöht war. [83]
- Eine Thrombozytose lag vor, sobald die Anzahl der Thrombozyten im peripheren Blut mehr als 450 GIGA/l betrug. [1, 36]
- Eine Thrombozytopenie lag vor, sobald die Anzahl der Thrombozyten im peripheren Blut weniger als 150 GIGA/l betrug. [1, 36]
- Ein erhöhter CRP-Wert lag vor, wenn der CRP-Wert im peripheren Blut über 10 mg/l erhöht war. [83]

Aus dem klinikinternen Datenverarbeitungssystem des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, wurde für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten die Anzahl der CRP-Aufträge im Zeitraum der Therapie der Neugeboreneninfektion erfasst. Da eine Blutentnahme routinemäßig nicht protokolliert wird, ließen sich hierüber Rückschlüsse auf die Anzahl der Blutentnahmen bei den einzelnen Patienten während der Dauer der Therapie der Neugeboreneninfektion ziehen. Weiterhin wurde die Anzahl der CRP-Aufträge im Zeitraum der Therapie der Neugeboreneninfektion der einzelnen Patienten durch die Dauer der antibiotischen Therapie in Tagen dividiert, um so Rückschlüsse auf die Blutentnahmen pro Tag ziehen zu können.

2.3.5 Erfassung der mikrobiologischen Befunde

Aus dem klinikinternen Datenverarbeitungssystem des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, wurden für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten die mikrobiologischen Befunde erfasst. Es gestaltete sich problematisch, eine Abfragemethode zu programmieren, da die Ergebnisse der jeweiligen Untersuchungen routinemäßig händisch eingetragen werden und teilweise unterschiedliche Schreibweisen für verschiedene Erreger verwendet wurden.

Sämtliche zum bewerteten stationären Aufenthalt gehörigen mikrobiologischen Befunde (Erhebungsdatum, Test, Material und Ergebnis) wurden automatisch erfasst und über eine Eingabemaske manuell bei Dateneingabe überprüft und zugeordnet (Blutkultur, Abstrich, Urinkultur, Liquorkultur).

The screenshot shows the 'Patienteneingabe' form in Microsoft Access 2013. The form is titled 'frm_Patienten' and contains the following elements:

- Patient Data:** PATID: 2563325, CRP- getriggerte Antibiose: FALLID: 20097736096, Aufnahme: 26.03.2009 20:03:00, Entlassung: 02.05.2009 18:05:00.
- Navigation Tabs:** Basisdaten, ICD Diagnosen / Stationshistorie, Antibiose, Blutwerte, Mikrobiologie (selected), Sonstige Daten.
- Microbiology Section:** Four columns for different types of cultures: Blutkultur, Abstrich, Urinkultur, and Liquorkultur. Each column has radio buttons for 'Ja, ohne Nachweis', 'Ja, mit Nachweis', and 'Nicht durchgeführt'. Below each column is a text field for 'Keim Name'.
- Table of Findings:** A table with columns: Erhebungsdatum, Test, Material, Ergebnis. The selected row is: 28.03.2009 08:24:54, Kultur, BLUTKULTUR, Enterococcus faecalis.
- Buttons:** Four buttons on the right side: Blutkultur, Abstrich, Urinkultur, and Liquorkultur.
- Maternal- praepartaler Abstrichbefund:** Radio buttons for B-Streptokokken, E. Coli, Enterobacter, Enterokokken, Klebsiellen, Andere, and Unbekannt.
- Filters:** Filter nach Studieneinschluss (Einschluss in Studie selected) and Filter nach Bearbeitungsstand (Noch nicht bearbeitet selected).
- Status Bar:** Datensatz: 16 von 402, Gefiltert, Suchen.

Abbildung 3- Eingabemaske Mikrobiologie in Microsoft Access 2013.

Die erfassten Daten sind in einer Tabelle dargestellt. Durch Auswählen eines Befundes und Betätigung des entsprechenden Buttons (Blutkultur, Abstrich, Urinkultur, Liquorkultur) werden die Befunde automatisch den entsprechenden Feldern zugeordnet.

Beim Aufruf eines neuen Datensatzes wurde zuerst eine Übersichtstabelle mit allen patientenspezifischen mikrobiologischen Proben geladen.

(Der Quellcode der entsprechenden Funktion findet sich im Anhang auf Seite 125.)

Über die Auswahl in der Übersichtstabelle und einen Klick auf den entsprechenden Button wurde dann das Untersuchungsergebnis in die jeweilige Liste eingetragen.

(Der Quellcode der entsprechenden Funktion findet sich im Anhang auf Seite 125.)

Bei allen Patienten, bei denen ein Keim in der Blutkultur nachgewiesen wurde, wurde überprüft, ob zusätzlich ein Abstrich durchgeführt worden war. Trafen beide Kriterien zu, so wurden die Keime der Abstrichbefunde mit denen der Blutkulturen des jeweiligen Patienten verglichen, um einen eventuellen Zusammenhang darzustellen.

2.4 Statistik

Alle, in der Microsoft-Access-2013-Datenbank erhobenen Daten wurden in eine Microsoft-Excel-2013-Tabelle exportiert und vor Export verblindet. Die statistischen Auswertungen erfolgten mit GraphPad Prism (Version 6.01, GraphPad Software Inc., San Diego CA, USA) für Windows. Die einzelnen Auswertungen wurden zuerst mittels D'Agostino-Pearson-Test auf Standardnormalverteilung hin überprüft. Mittels Kruskal-Wallis-Tests und des Dunn's-multiple-comparison-Tests für unabhängige Stichproben wurde auf signifikante Unterschiede der einzelnen Gruppen, die nach Gestationsalter eingeteilt waren, getestet. Ein signifikanter Unterschied bestand ab einem p-Wert $<0,05$. Ein hoch signifikanter Unterschied ab einem p-Wert $<0,01$. Der Unterschied galt als höchst signifikant ab einem p-Wert $<0,001$ und als allerhöchst signifikant ab einem p-Wert $<0,0001$. Bei der Darstellung der Signifikanzen wurde ein p-Wert $<0,05$ mit *, ein p-Wert $<0,01$ mit **, ein p-Wert $<0,001$ mit *** und ein p-Wert $<0,0001$ mit **** gekennzeichnet. Die Ergebnisse wurden in Balkendiagrammen dargestellt. Dabei wurden der Median als Balken sowie das Interquartil Range als Fehlerbalken dargestellt. Waren die Ergebnisse standardnormalverteilt, so wurde der Mittelwert mit Standardabweichung (SD) angegeben. Bei Auswertungen auf prozentualer Ebene wurden nur die Prozentwerte einfach als Balken dargestellt.

Die statistische Beratung erfolgte durch Dr. Joern Pons-Kuehnemann (Arbeitsgemeinschaft (AG) Medizinische Statistik der Justus-Liebig-Universität (JLU) Gießen). Nach seiner Freigabe des geplanten Vorgehens erfolgten die Durchführung und Auswertung.

2.4.1 Problem des multiplen Testens

Bei einem Studiendesign ist es wichtig, sich an folgende Regeln bezüglich des statistischen Testens zu halten: Eine Hypothese muss vor Datenerhebung formuliert werden. Weiterhin lässt sich mit einer Fragestellung, formuliert in einem

Hypothesenpaar, nur eine Aussage überprüfen. Werden in einem Experiment mehrere Subgruppenanalysen, Behandlungen etc. durchgeführt, so entsteht das Problem des multiplen Testens. Hierbei steigt das Risiko, fälschlicherweise einen statistisch signifikanten Unterschied anzunehmen, der aber eigentlich gar nicht vorliegt. [101, 102] Es wurden inzwischen unterschiedliche Methoden entwickelt, die falsch positive Ergebnisse ausfiltern sollen. Diese Methoden sind aber in klinischen Studien nicht immer gut anzuwenden. [114]

Nach dieser Empfehlung wurde bei der statistischen Auswertung der Studie vorgegangen.

2.5 Ethische Evaluation

Vor Beginn der Studie wurde diese der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich Medizin, zur Abstimmung vorgelegt, welche dieser mit einem positiven Ethikvotum ohne Einwände unter dem Aktenzeichen 13/13 am 08. April 2013 zustimmte.

3

ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

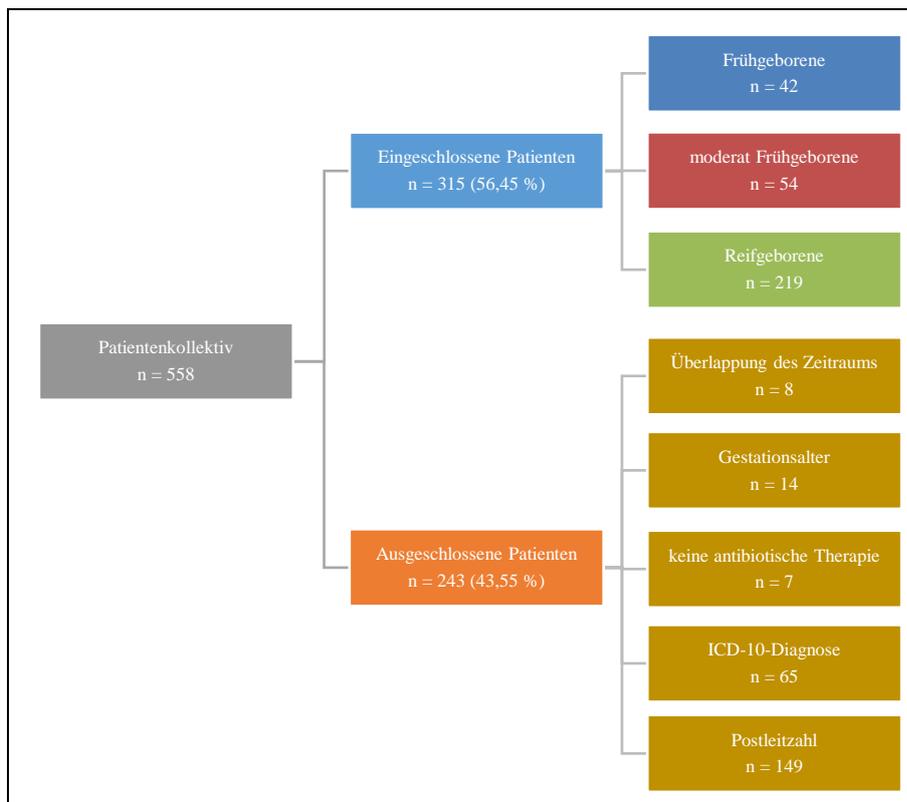


Abbildung 4- Einschluss und Ausschluss der behandelten Patienten.

Die, in die Studie eingeschlossenen Patienten sind in blau dargestellt. Aus der Studie ausgeschlossene Patienten sind in orange dargestellt. Die eingeschlossenen Patienten wurden weiter in die Gruppen Frühgeborene, moderat Frühgeborene und Reifgeborene unterteilt. Die ausgeschlossenen Patienten wurden aufgrund 5 Bedingungen ausgeschlossen, welche in gelb dargestellt wurden. Überlappung des Zeitraums bedeutet, dass eine Therapie im beobachteten Zeitraum durchgeführt, aber entweder vor Beobachtungsbeginn begonnen oder nach Beobachtungsende beendet wurde. Unter dem Begriff Postleitzahl ist ein Ausschluss der Patienten außerhalb des unmittelbaren Einzugsgebietes des Bereichs Neonatologie Gießen zu verstehen.

Vom 01.07.2007 bis einschließlich 30.06.2012 wurden im Bereich Neonatologie Gießen insgesamt 558 Patienten aufgrund einer Neugeboreneninfektion behandelt. 315 Patienten

konnten in die Studie eingeschlossen werden (56,5 %). 243 Patienten (43,6 %) mussten ausgeschlossen werden.

3.1.1 Eingeschlossene Patienten

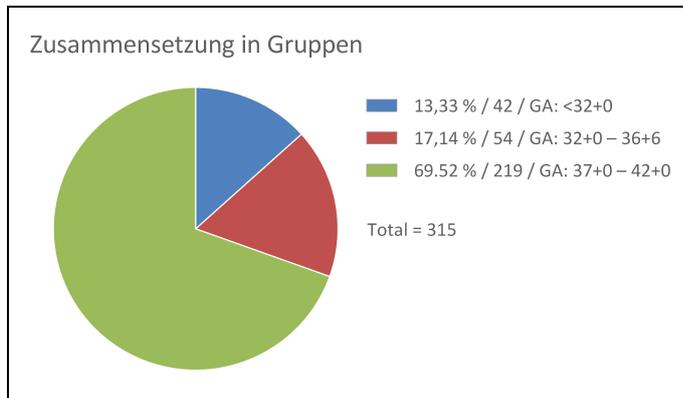


Abbildung 5- Zusammensetzung der Patienten in Gruppen anhand des Gestationsalters.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene in Grün.

Die 315 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten, anhand des Gestationsalters in 3 Gruppen unterteilt werden:

Als erste Gruppe, mit 42 Patienten (13,3 %), wurde die Gruppe der Patienten mit einem Gestationsalter vor der 32+0 Schwangerschaftswoche gewählt (Frühgeborene-Gestationsalter (GA): <32+0). Zur zweiten Gruppe mit 54 Patienten (17,1 %) zählten die Neugeborenen, die in einem Gestationsalter zwischen der 32+0 Schwangerschaftswoche und der 36+6 Schwangerschaftswoche geboren worden waren (moderat Frühgeborene-GA: 32+0 – 36+6). Die dritte Gruppe wurde durch die reifgeborenen Patienten mit einem Gestationsalter zwischen der 37+0 Schwangerschaftswoche und der 42+0 Schwangerschaftswoche mit 219 Patienten (69,5 %) abgebildet (Reifgeborene-GA: 37+0 – 42+0).

3.1.2 Ausgeschlossene Patienten

Von den 243 Patienten, die nicht in die Studie aufgenommen wurden, erfolgte der Ausschluss von 8 Patienten, da diese zwar während des Beobachtungszeitraums therapiert wurden, der Behandlungsbeginn oder die Entlassung aber außerhalb des Beobachtungszeitraums lag.

14 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da sie entweder mit einem Gestationsalter über der 42. Schwangerschaftswoche geboren waren oder das Gestationsalter nicht dokumentiert war.

Bei 7 Patienten erfolgte der Ausschluss, da diese nicht antibiotisch therapiert wurden. Der Grund für eine fehlende antibiotische Therapie konnte retrospektiv nicht mehr erfasst werden.

65 Patienten wurden aufgrund ihrer ICD-10-Diagnose ausgeschlossen. 26 der 65 Patienten hatten eine perinatale Asphyxie erlitten, bei 20 wurde ein schweres Fehlbildungssyndrom diagnostiziert, bei 11 Patienten wurde ein chirurgischer Eingriff durchgeführt, bei 5 Patienten wurde die Diagnose einer Meningitis gestellt und 2 Patienten litten unter einer nosokomialen Pneumonie.

Von den diesen 65 Patienten ausgeschlossenen Patienten ist ein Patient verstorben. Dieser erkrankte bereits unmittelbar postnatal an einer Neugeboreneninfektion und verstarb am 4. Lebenstag am fulminanten Verlauf der Sepsis.

Von den 243 Patienten, die nicht in die Studie aufgenommen wurden, erfolgte der Ausschluss von 149 Patienten aufgrund der geringeren Entfernung des Wohnortes zu einem der umliegenden neonatologischen Zentren.

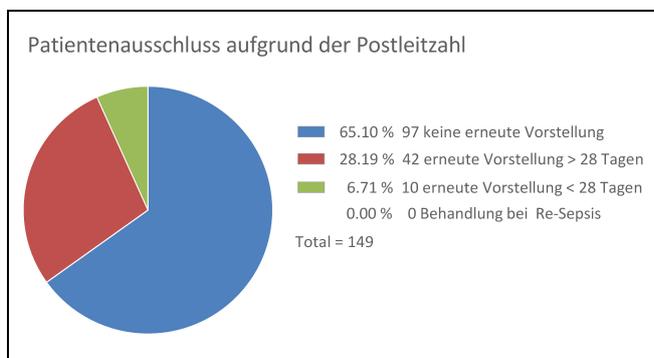


Abbildung 6- Patientenausschluss aufgrund der Postleitzahl.

Blau dargestellt sind die Patienten, bei denen keine erneute Vorstellung erfolgte, Rot sind die Patienten dargestellt, bei denen eine erneute Vorstellung außerhalb eines Zeitraums von 28 Tagen nach Entlassung erfolgte. Grün dargestellt sind die Patienten, bei denen eine erneute Vorstellung innerhalb von 28 Tagen nach Entlassung erfolgte.

97 der 149 Patienten (65,1 %) stellten sich nicht erneut im Bereich Neonatologie Gießen vor. Bei 42 der 149 Patienten (28,2 %) erfolgte eine erneute Vorstellung innerhalb eines Zeitraumes, der größer als 28 Tage nach vorheriger Entlassung war. 10 der 149 Patienten (6,7 %) stellten sich innerhalb eines Zeitraumes von 28 Tagen nach vorheriger Entlassung

vor. Von den 149 Patienten, die aufgrund eines näher gelegenen neonatologischen Zentrums zu ihrem Wohnort ausgeschlossen wurden, erfolgte keine einzige Aufnahme im Bereich Neonatologie Gießen aufgrund einer erneuten Episode einer Neugeboreneninfektion (0 %).

Die 243 aus der Studie ausgeschlossenen Patienten wurden nachträglich nochmals auf ein Versterben im Rahmen einer Neugeboreneninfektion überprüft:

17 der 243 aus der Studie ausgeschlossenen Patienten sind im erfassten Beobachtungszeitraum verstorben.

Bei 15 Patienten konnte aufgrund weiterer Diagnosen eine Neugeboreneninfektion zwar als zusätzliche, nicht jedoch als ausschließliche Todesursache angenommen werden:

5 Patienten verstarben im Rahmen zusätzlich aufgetretener Hirnblutungen, 2 Patienten bei massiven Lungenblutungen. Bei 2 weiteren Patienten bestand eine Hypoplasie der Lunge, ein Patient entwickelte eine Epilepsie sowie einen paralytischen Ileus.

Weitere Todesursachen waren ein Volvulus mit Embolie der Vena cava (1 Patient), eine schwere Herzinsuffizienz (1 Patient), eine kongenitale Muskelhypotonie mit Aortenklappeninsuffizienz (1 Patient), Syndromale Erkrankung mit Arthrogyrosis multiplex congenita und respiratorischem Versagen (1 Patient) sowie eine Syndromale Erkrankung mit Ventrikelseptumdefekt, kongenitalen Frakturen und Tod im Rahmen perioperativer Komplikationen (1 Patient)

Ein Patient starb, wie im vorangegangenen Abschnitt bereits erwähnt, nachdem er bei Geburt bereits an einer Neugeboreneninfektion erkrankt war nach 4 Tagen Behandlung im Rahmen des fulminanten Verlaufes.

Ein weiteres Kind wurde im Alter von 19 Tagen mit der Diagnose einer bakteriellen Meningitis erstmalig im Rahmen einer Neugeboreneninfektion stationär aufgenommen und verstarb unter dieser Diagnose nach 14-tägiger Behandlung.

Von den 17 verstorbenen Patienten verstarb kein Patient im Rahmen einer Reinfektion.

3.1.3 Therapieerfolg

Von den 315 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 4 Patienten nach Entlassung erneut innerhalb von 28 Tagen aufgrund einer erneut aufgetretenen Neugeboreneninfektion (Re-Sepsis) im Bereich Neonatologie Gießen behandelt (1,3 %).

311 Patienten mussten nicht erneut aufgrund einer Re-Sepsis behandelt werden.

| Re-Sepsis | Patient 1 | Patient 2 | Patient 3 | Patient 4 |
|---|------------------|------------------------------|--------------------|------------------|
| Gestationsalter (in Wochen) | 39 | 38 | 41 | 39 |
| Alter bei Infektionsbeginn (in Tagen) | 0 | 30 | 1 | 13 |
| Dauer der 1. antibiotischen Therapie (in Tagen) | 3 | 5 | 5 | 5 |
| CRP-Wert initial (± 12 h) bei Therapiebeginn (1. Episode) | 0 | 35,7 | 16,3 | 78,0 |
| CRP-Maximum im Rahmen der 1. Therapie (in mg/l) | 14,3 | 35,7 | 53,3 | 120,1 |
| CRP-Wert bei Therapieende (± 12 h) (1. Episode) | 7,3 | – | 0,6 | – |
| letzter erhobener CRP-Wert vor Entlassung (1. Therapie) | 7,3 | 9,8 | 0,6 | 12,0 |
| Keimnachweis (Blutkultur) im Rahmen der 1. Therapie | ohne Nachweis | Mikrokokken | nicht durchgeführt | ohne Nachweis |
| Dauer zwischen dem Ende der 1. antibiotischen Therapie und der erneuten stat. Aufnahme bei Reinfektion (in Tagen) | 7 | 15 | 3 | 10 |
| Dauer der 2. antibiotischen Therapie (in Tagen) | 2* | keine antibiotische Therapie | 6 | 6 |
| CRP-Wert initial (± 12 h) bei Therapiebeginn (2. Episode) | 124,0 | negativ | 35,6 | 21,8 |
| CRP-Maximum im Rahmen der 2. Therapie (in mg/l) | 124,0 | negativ | 35,6 | 123,0 |
| CRP-Wert bei Therapieende (± 12 h) (2. Episode) | * | – | 2,8 | 2,9 |
| letzter erhobener CRP-Wert vor Entlassung (2. Therapie) | 124,0* | negativ | 2,8 | 2,9 |
| Keimnachweis (Blutkultur) im Rahmen der 2. Therapie | – | <i>Micrococcus luteus</i> | – | – |

Tabelle 3- Daten der Patienten mit Re-Sepsis

Diese Tabelle gibt eine Übersicht, der 4 Patienten, die aufgrund einer erneuten Infektion (Re-Sepsis) therapiert werden mussten. In hellblau hinterlegt finden sich die in die Auswertung eingeflossenen CRP-Werte im Verlauf der einzelnen Infektionsepisoden. War zu den definierten Zeiträumen kein Wert erhoben worden, ist der Wert nicht angegeben. Patient 1 ist mit * gekennzeichnet: Da eine zusätzliche Aufnahme der Mutter nicht möglich war, erfolgte die Verlegung des Patienten am 2. Therapietag auf Wunsch der Eltern in ein anderes Klinikum der Maximalversorgung. Über den Therapieerfolg dieses Patienten liegen keine Daten vor.

Alle 4 Patienten, die aufgrund einer Re-Sepsis erneut stationär behandelt wurden, gehörten der Gruppe der Reifgeborenen an.

2 Patienten erkrankten unmittelbar nach Geburt, ein Patient im Alter von 0 Tagen, der andere Patient im Alter von einem Tag an, der ersten Episode einer

Neugeboreneninfektion. Der 1. Patient wurde 7 Tage nach Beendigung der antibiotischen Therapie erneut stationär aufgenommen, der 2. Patient 3 Tage nach Beendigung der antibiotischen Therapie.

Die 2 anderen Patienten erkrankten in höherem Alter an der ersten Episode einer Neugeboreneninfektion. Ein Patient im Alter von 13 Tagen, ein anderer im Alter von 30 Tagen. Der erste Patient musste 10 Tage nach Beendigung der antibiotischen Therapie erneut stationär behandelt werden, der 2. Patient 15 Tage nach Beendigung der antibiotischen Therapie. Dieser 2. Patient war der einzige Patient, bei dem zum einen während der ersten und zum anderen zusätzlich in der zweiten Episode der Neugeboreneninfektion ein positiver Keimnachweis in einer Blutkultur nachgewiesen wurde. Im Rahmen der ersten Therapie wurden Mikrokokken nachgewiesen, im Rahmen der zweiten Therapie *Micrococcus luteus*.

3 Patienten, die aufgrund einer Re-Sepsis behandelt werden mussten, wurden schließlich mit negativem CRP-Wert und klinisch unbeeinträchtigt entlassen und es war keine weitere Therapie nötig. Ein Patient wurde im Rahmen der 2. Episode einer Neugeboreneninfektion auf Wunsch der Eltern, da eine zusätzliche Aufnahme der Mutter nicht möglich war, in ein anderes Klinikum der Maximalversorgung zur weiteren Therapie verlegt. Die Behandlungsdaten liegen nicht vor.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie eine erfolgreiche Behandlungsrate von 98,7 % beobachtet werden.

3.2 Basisdaten

| <i>Basisdaten</i> | <i>Frühgeborene</i> (<i><32+0</i>) | <i>moderat Frühgeborene</i> (<i>32+0 – 36+6</i>) | <i>Reifgeborene</i> (<i>37+0 – 42+0</i>) |
|--|--|---|---|
| <i>Gestationsalter (in Wochen)</i> | 28,0 (26,75 – 29,00) | 35,00 (34,00 – 35,00) | 40,00 (39,00 – 40,00) |
| <i>Geburtsgewicht (in Gramm)</i> | 990,0 (797,5 – 1156,0) | 2395,0 (1950,0 – 2700,0) | 3450,0 (3080,0 – 3853,0) |
| <i>Geburtslänge (in Zentimeter)</i> | 36,0 (33,0 – 37,8) | 46,0 (45,0 – 48,0) | 52,0 (50,0 – 54,0) |
| <i>Kopfumfang bei Geburt (in Zentimeter)</i> | 26,0 (24,4 – 27,0) | 32,0 (31,0 – 33,0) | 35,0 (34,0 – 40,0) |
| <i>arterieller Nabelschnur-pH</i> | 7,35 (7,23 – 7,39) | 7,35 (7,29 – 7,36) | 7,27 (7,20 – 7,32) |

Tabelle 4- Basisdaten.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurde jeweils der Median mit dem Interquartil Range dargestellt.

Das Gestationsalter nach Wochen betrug bei den Frühgeborenen im Median 28,0 Wochen mit einem Interquartil Range von 26,75 bis 29,00 Wochen (IQR 26,75 – 29,00). Bei den moderat Frühgeborenen betrug das Gestationsalter nach Wochen im Median 35,00 Wochen (IQR 34,00 – 35,00). Das Gestationsalter der Reifgeborenen betrug im Median 40,00 Wochen (IQR 39,00 – 40,00).

Bei den Frühgeborenen betrug das Geburtsgewicht im Median 990,0 Gramm (g) (IQR 797,5 – 1156,0), die Geburtslänge im Median 36,0 Zentimeter (cm) (IQR 33,0 – 37,8) und der Kopfumfang bei Geburt im Median 26,0 cm (IQR 24,4 – 27,0). Bei den moderat Frühgeborenen betrug das Geburtsgewicht im Median 2395,0 g (IQR 1950,0 – 2700,0), die Geburtslänge im Median 46,0 cm (IQR 45,0 – 48,0) und der Kopfumfang bei Geburt im Median 32,0 cm (IQR 31,0 – 33,0).

Bei den Reifgeborenen betrug das Geburtsgewicht im Median 3450,0 g (IQR 3080,0 – 3853,0), die Geburtslänge im Median 52,0 cm (IQR 50,0 – 54,0) und der Kopfumfang bei Geburt im Median 35,0 cm (IQR 34,0 – 40,0).

Der arterielle Nabelschnur-pH betrug bei Geburt bei den Frühgeborenen im Median 7,35 (IQR 7,23 – 7,39), bei den moderat Frühgeborenen 7,35 (IQR 7,29 – 7,36) und bei den Reifgeborenen 7,27 (IQR 7,20 – 7,32).

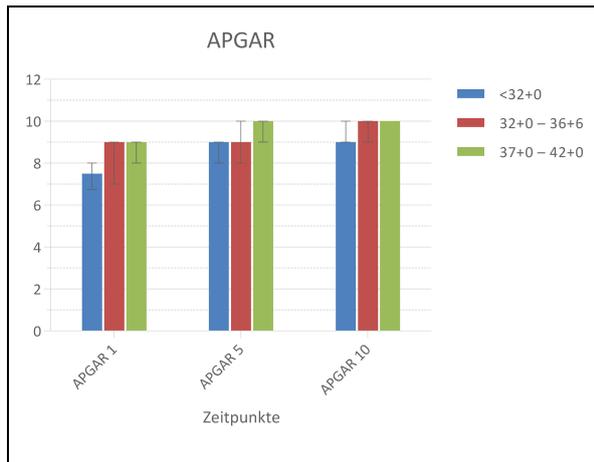


Abbildung 7- APGAR der behandelten Patienten.

Es kommen hier 3 Blöcke (APGAR nach 1 Minute (min), nach 5 min und nach 10 min) zur Darstellung. In Blau gezeichnet sind die Werte der Frühgeborenen, Rot sind die Werte der moderat Frühgeborenen und Grün die Werte der Gruppe der Reifgeborenen. Dargestellt sind hier jeweils der Median mit dem Interquartil Range.

Der APGAR-Wert betrug bei den Frühgeborenen im Median nach einer Minute 8 (IQR 7 – 8), nach 5 Minuten 9 (IQR 8 – 9) und nach 10 Minuten 9 (IQR 9 – 10). Bei den moderat Frühgeborenen betrug der APGAR-Wert im Median nach einer Minute 9 (IQR 8 – 9), nach 5 Minuten 9 (IQR 8 – 10) und nach 10 Minuten 10 (IQR 9 – 10). Bei den Reifgeborenen betrug der APGAR-Wert im Median nach einer Minute 9 (IQR 8 – 9), nach 5 Minuten 10 (IQR 9 – 10) und nach 10 Minuten 10 (IQR 10 – 10).

3.3 Therapie der Neugeboreneninfektion

Der Abstand zwischen der Geburt und dem Auftreten von Symptomen, die zur Behandlung einer Neugeboreneninfektion führten, lag für alle drei in der Studie beobachteten Gruppen im Median bei 0,0 Tagen. Der Median lag bei den Frühgeborenen bei 0,0 Tagen (IQR 0,0 – 8,5), bei den moderat Frühgeborenen bei 0,0 Tagen (IQR 0,0 – 0,0) und bei den Reifgeborenen bei 0,0 Tagen (IQR 0,0 – 2,0). Aufgrund der unterschiedlichen Streubreite (IQR) der erhobenen Daten in den einzelnen Gruppen konnte trotz des identischen Medians zwischen den moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen eine Signifikanz festgestellt werden ($p < 0,01$).

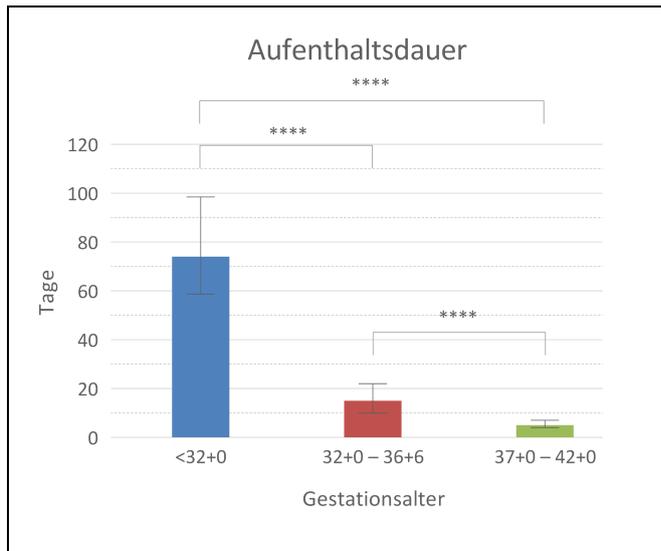


Abbildung 8- Aufenthaltsdauer der Patienten.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurde jeweils der Median mit dem Interquartil Range dargestellt.

Bei der Dauer des stationären Aufenthalts unterschieden sich die einzelnen Gruppen alle auf signifikantem Niveau ($p < 0,0001$). Die Reifgeborenen hatten den kürzesten stationären Aufenthalt. Die stationäre Verweildauer der Frühgeborenen war am längsten. Die Aufenthaltsdauer der Frühgeborenen lag im Median bei 74,0 Tagen (IQR 58,8 – 98,5), bei den moderat Frühgeborenen bei 15,0 Tagen (IQR 10,0 – 22,0) und bei den Reifgeborenen bei 5,0 Tagen (IQR 4,0 – 7,0).

Von den 315 retrospektiv, anhand der ICD-10-Diagnose einer Neugeboreneninfektion eingeschlossenen Patienten (wie in Abschnitt 2.2 beschrieben) wurde die Stellung der Therapieindikation untersucht. Es erfolgte die Auswertung, ob zu Therapiebeginn 2 pathologische Parameter (klinisch und/oder laborchemisch) wie in Abschnitt 1.4.1 beschrieben vorlagen. Bei allen 42 in die Studie eingeschlossenen Frühgeborenen war dies erfüllt. In der Gruppe der moderat Frühgeborenen waren diese Kriterien bei 52 der 54 eingeschlossenen Patienten erfüllt. In der Gruppe der Reifgeborenen waren bei 190 der 219 in die Studie eingeschlossenen Patienten zu Therapiebeginn 2 Kriterien erfüllt. Von den 29 Reifgeborenen, die zu Therapiebeginn keine 2 Kriterien erfüllten, entwickelten 16 Patienten im weiteren Therapieverlauf ein erhöhtes CRP über 10 mg/l. [83]

Weshalb die Indikation zur Therapie bei 2 moderat Frühgeborenen und 13 Reifgeborenen, die im Therapieverlauf keine pathologischen CRP-Erhöhungen zeigten, durch den

behandelnden Arzt gestellt wurde, ließ sich aus den zur Verfügung stehenden Daten nicht erheben.

3.3.1 Klinisches Bild der Neugeboreneninfektion

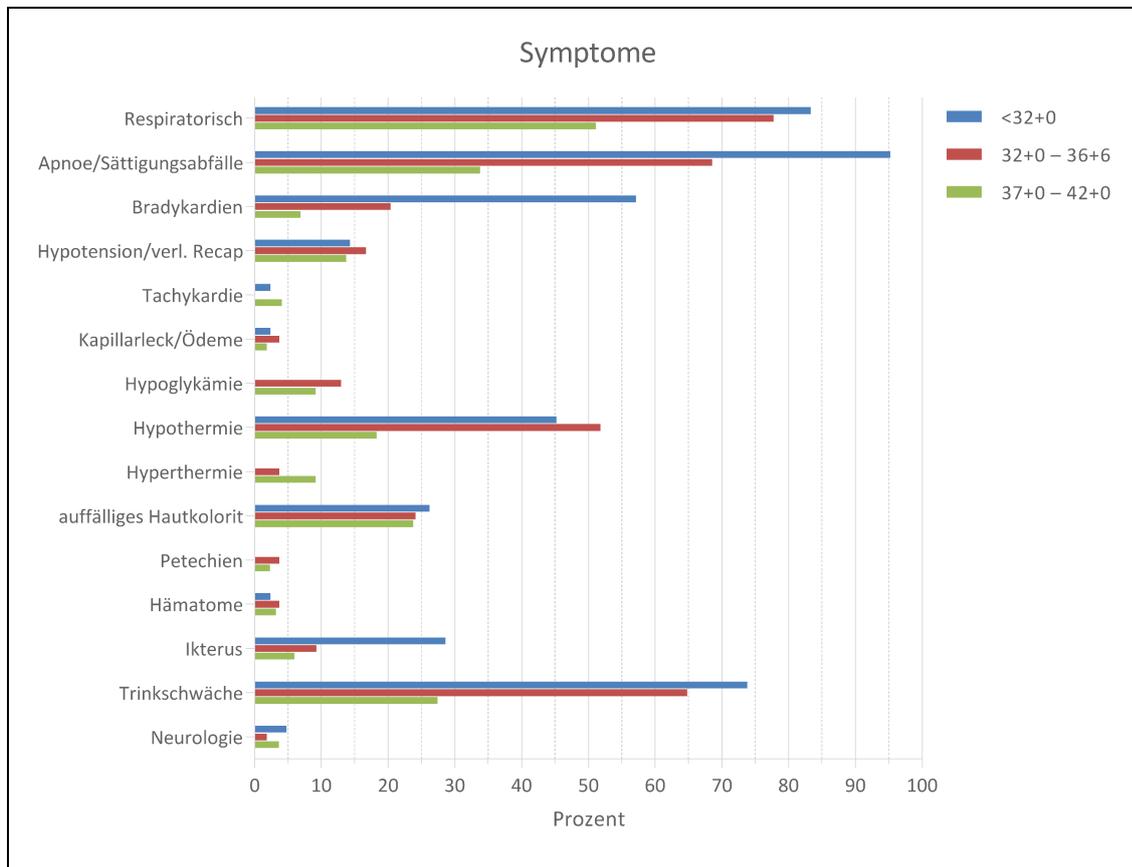


Abbildung 9- Klinische Symptome bei Neugeboreneninfektion.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurden jeweils die absoluten Zahlen in Prozent dargestellt.

Das klinische Bild der Neugeboreneninfektion reichte von Symptomen der Atmung über Auffälligkeiten in der Ernährung und Temperaturregulation sowie Problemen des Kreislaufs und der Durchblutung bis hin zu neurologischen Symptomen und eines Ikterus. Am häufigsten aller erhobenen klinischen Symptome traten, unabhängig des Gestationsalters, Atemprobleme auf, die sich als Apnoen und Sättigungsabfälle sowie durch respiratorische Probleme zeigten. Zu beobachten war, dass mit zunehmendem Gestationsalter die Symptome in geringerer Häufigkeit auftraten.

An dritter Stelle fand sich eine Trinkschwäche. Hypoglykämien fanden sich im Mittelfeld, wurden bei Frühgeborenen jedoch gar nicht beobachtet.

Bei klinischen Symptomen der Temperaturregulation trat eine Hypothermie im Gegensatz zu einer Hyperthermie in allen Gruppen häufiger auf.

| <i>Symptome</i> | <i>Frühgeborene</i> (<i><32+0</i>) | <i>moderat Frühgeborene</i> (<i>32+0 – 36+6</i>) | <i>Reifgeborene</i> (<i>37+0 – 42+0</i>) |
|--------------------------------|--|---|---|
| <i>Respiratorisch</i> | 83,3 % | 77,8 % | 51,1 % |
| <i>Apnoe/Sättigungsabfälle</i> | 95,2 % | 68,5 % | 33,8 % |
| <i>Bradykardien</i> | 57,1 % | 20,4 % | 6,9 % |
| <i>Hypotension/verl. Recap</i> | 14,3 % | 16,7 % | 13,7 % |
| <i>Tachykardie</i> | 2,4 % | 0,0 % | 4,1 % |
| <i>Kapillarleck/Ödeme</i> | 2,4 % | 3,7 % | 1,8 % |
| <i>Hypoglykämie</i> | 0,0 % | 13,0 % | 9,1 % |
| <i>Hypothermie</i> | 45,2 % | 51,9 % | 18,3 % |
| <i>Hyperthermie</i> | 0,0 % | 3,7 % | 9,1 % |
| <i>auffälliges Hautkolorit</i> | 26,2 % | 24,1 % | 23,7 % |
| <i>Petechien</i> | 0,0 % | 3,7 % | 2,3 % |
| <i>Hämatome</i> | 2,4 % | 3,7 % | 3,2 % |
| <i>Ikterus</i> | 28,6 % | 9,3 % | 5,9 % |
| <i>Trinkschwäche</i> | 73,8 % | 64,8 % | 27,4 % |
| <i>Neurologie</i> | 4,8 % | 1,9 % | 3,7 % |

Tabelle 5- Aufgetretene Symptome bei Neugeboreneninfektion.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurde jeweils die Häufigkeiten der Symptome innerhalb einer Gruppe in Prozent angegeben.

Ein auffälliges Hautkolorit war mit 26,2 % das fünfthäufigste (bei Reifgeborenen vierthäufigste) Symptom.

Die Zeichen einer ausgeprägten systemischen Entzündungsreaktion wie Kapillarleck, Ödeme, Petechien und Hämatome waren mit jeweils unter 5 % vertreten.

Als Maß einer Kreislaufproblematik traten in allen Gruppen Bradykardien häufiger auf als Tachykardien. Bei Reifgeborenen war eine arterielle Hypotension mit verlängerter Kapillärer Füllungszeit (verl. Recap.) sogar noch häufiger zu beobachten.

Ein auftretender Ikterus zeigte sich vor allem bei Frühgeborenen häufiger als bei moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen.

Mit Häufigkeiten von lediglich 4,8 % bei Frühgeborenen, 1,9 % bei moderat Frühgeborenen und 3,7 % bei Reifgeborenen spielten neurologische Symptome als Ausdruck einer Neugeboreneninfektion lediglich eine untergeordnete Rolle.

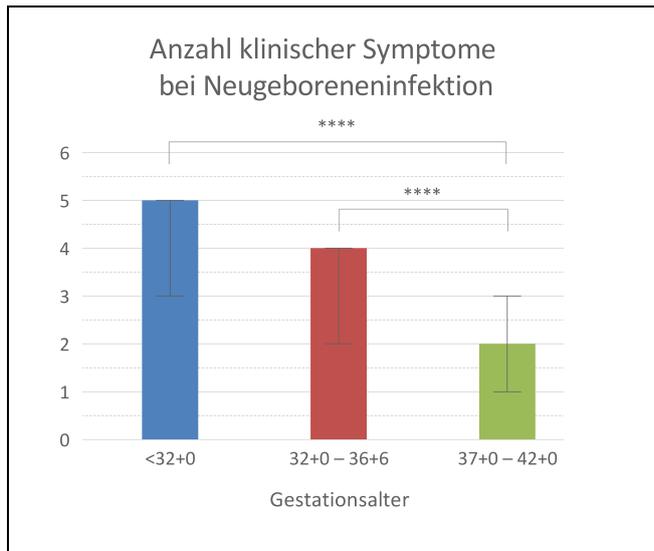


Abbildung 10- Anzahl klinischer Symptome bei Neugeboreneninfektion

Frühgeborene wurden blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurde jeweils der Median mit dem Interquartil-Range dargestellt.

Bei den retrospektiv, anhand der ICD-10-Diagnose einer Neugeboreneninfektion eingeschlossenen Patienten (wie in Abschnitt 2.2 beschrieben) unterschied sich die Anzahl klinisch präsentierter Symptome von Frühgeborenen zu Reifgeborenen bzw. von moderat Frühgeborenen zu Reifgeborenen ($p < 0,0001$). Frühgeborene präsentierten im Median 5,0 Symptome (IQR 3,0 – 5,0), moderat Frühgeborene 4,0 Symptome (IQR 2,0 – 4,0) und Reifgeborene 2,0 Symptome (IQR 1,0 – 3,0).

3.3.2 Antibiotische Therapie

Die Definition einer Neugeboreneninfektion ist, wie bereits in der Einleitung beschrieben, in der Literatur divergent und uneinheitlich. [69] Dies stellt das behandelnde Ärzteteam vor eine Herausforderung der korrekten Klassifikation und Zuordnung in Early-onset-Sepsis und Late-onset-Sepsis. Aus diesem Grund erfolgte zum einen die Auswertung des Grundes der antibiotischen Therapie aus den Arztbriefen der anhand der ICD-10-Diagnose einer Neugeboreneninfektion eingeschlossenen Patienten. Zum anderen erfolgte die Auswertung und Einteilung der Patienten in Early-onset-Sepsis und Late-onset-Sepsis, berechnet über den Abstand zwischen Geburt und dem Symptombeginn. [44]

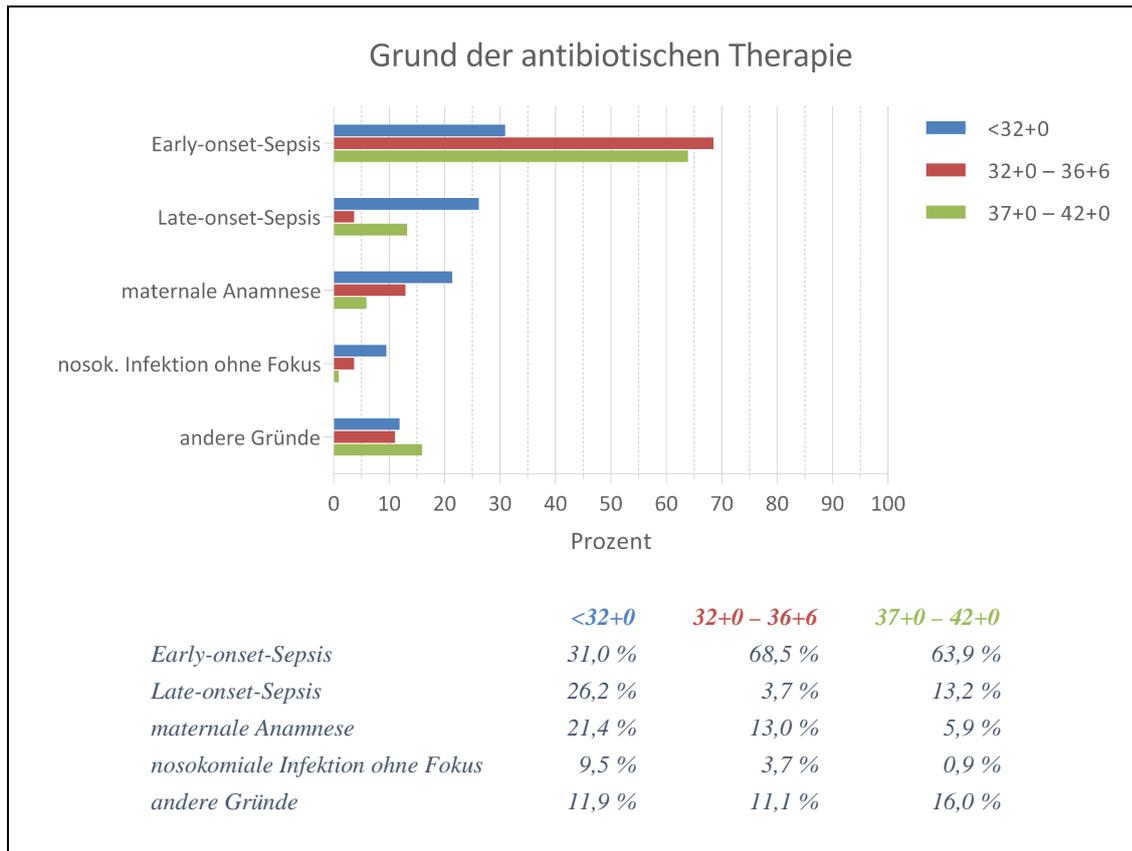


Abbildung 11- Grund der antibiotischen Therapie anhand der Arztbriefe.

Auswertung des Grundes der antibiotischen Therapie anhand der verfassten Arztbriefe. Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurden jeweils die absoluten Zahlen in Prozent dargestellt.

Anhand der Arztbriefe wurde der vom behandelnden Arzt initial erwogene Grund der antibiotischen Therapie der einzelnen Patienten erfasst und ausgewertet:

Der häufigste Grund einer antibiotischen Therapie einer Neugeboreneninfektion war bei allen drei beobachteten Gruppen eine Early-onset-Sepsis. Während die Early-onset-Sepsis bei moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen einen Anteil von 68,5 % respektive 63,9 % ausmachte, wurden nur 31,0 % der Frühgeborenen aufgrund einer Early-onset-Sepsis behandelt. Bei Frühgeborenen fand ebenfalls sehr häufig eine Behandlung aufgrund einer Late-onset-Sepsis und aufgrund der maternalen Anamnese statt. Eine Late-onset-Sepsis als Grund der antibiotischen Therapie wurde zusammen mit nosokomialen Infektionen ohne Fokus bei moderat Frühgeborenen am wenigsten beobachtet. Andere, retrospektiv nicht näher eruierbare Gründe einer antibiotischen Therapie standen mit einer Late-onset-Sepsis an zweiter und dritter Stelle als Grund einer antibiotischen Therapie bei Reifgeborenen, umfassten zusammen aber nur 29,2 %, im Vergleich zum häufigsten Grund, einer Early-onset-Sepsis mit 63,9 %. Aufgrund

nosokomialer Infektionen ohne Fokus wurden lediglich 0,9 % der Reifgeborenen behandelt.

Berechnet anhand des Abstands zwischen Geburt und Beginn der antibiotischen Therapie wurde nach Gray et al. bei 59,5 % der Frühgeborenen (n = 25), bei 90,7 % der moderat Frühgeborenen (n = 49) und bei 86,3 % der Reifgeborenen (n = 189) eine antibiotische Therapie innerhalb der ersten 72 Lebensstunden begonnen und damit nach deren Definition die Diagnose einer Early-onset-Sepsis gestellt. Bei 40,5 % der Frühgeborenen (n = 17), 9,3 % der moderat Frühgeborenen (n = 5) und 13,7 % der Reifgeborenen (n = 30) wurde die antibiotische Therapie später als 72 Stunden postnatal begonnen und damit nach deren Definition die Diagnose einer Late-onset-Sepsis gestellt. [44]

| <i>Gegebene Antibiotikakombinationen</i> | <i>Frühgeborene</i> <i><32+0</i> | <i>Moderat Frühgeborene</i> <i>32+0 – 36+6</i> | <i>Reifgeborene</i> <i>37+0 – 42+0</i> |
|---|--|---|---|
| <i>Primär (Ampicillin + Gentamycin)</i> | 9,5 % | 69,8 % | 78,9 % |
| <i>Sekundär (Ceftazidim + Vancomycin)</i> | 21,4 % | 3,8 % | 1,4 % |
| <i>Andere</i> | 69,1 % | 26,4 % | 19,7 % |

Tabelle 6- Gegebenes Antibioseschema.

Ein primäres Antibioseschema, bestehend aus einer Kombination von Ampicillin und Gentamycin, wurde mit einer Häufigkeit von 69,8 % bei den moderat Frühgeborenen und 78,9 % bei den Reifgeborenen eingesetzt. Bei den Frühgeborenen spielte die Verwendung des primären Antibioseschemas mit lediglich 9,5 % eine untergeordnete Rolle. 21,4 % der vor der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) geborenen Patienten wurden mit dem sekundären Antibioseschema, bestehend aus Ceftazidim und Vancomycin, behandelt. Dieses Antibioseschema wurde bei nur 3,8 % der moderat Frühgeborenen und 1,4 % der Reifgeborenen eingesetzt.

Bei 69,1 % der Frühgeborenen respektive 26,4 % der moderat Frühgeborenen und 19,7 % der Reifgeborenen wurden andere Antibiotikakombinationen gegeben. Bei den Frühgeborenen machte ein weder primäres noch sekundäres Schema den Hauptteil der Behandlungen aus, wobei mit Abstand und 21,4 % an zweiter Stelle ein sekundäres Antibioseschema, bestehend aus Ceftazidim und Vancomycin, folgte.

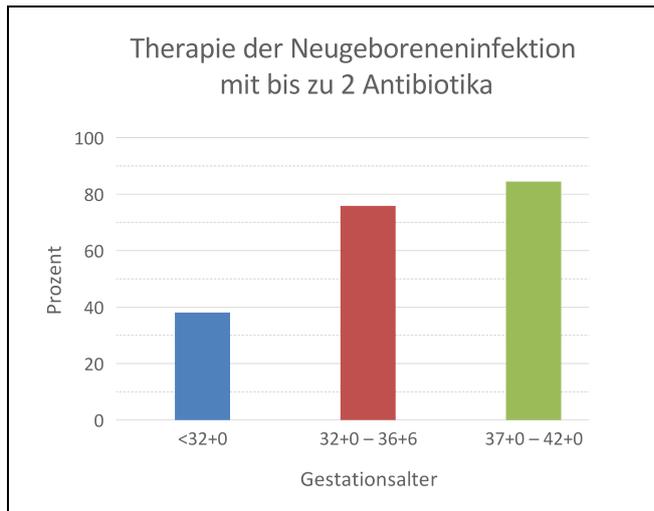


Abbildung 12- Therapie der Neugeboreneninfektion mit bis zu 2 Antibiotika.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurde jeweils dargestellt, wie viel Prozent der Patienten bis zu 2 Antibiotika im Rahmen der Therapie der Neugeboreneninfektion erhielten.

Da nach den Behandlungsrichtlinien zur Therapie der Neugeboreneninfektion im Bereich Neonatologie Gießen ein Therapieschema immer aus mindestens 2 gegebenen Antibiotika bestand, konnte über eine Auswertung der Patienten, die bis zu 2 Antibiotika erhalten hatten, indirekt ein Rückschluss über eine Änderung des Therapieschemas im Verlauf gezogen werden. In der Gruppe der Frühgeborenen erhielten lediglich 16 der 42 Patienten (38,1 %) eine Therapie mit bis zu 2 Antibiotika. An zweiter Stelle standen die moderat Frühgeborenen: 75,9 % der Patienten (41 von 54 Patienten) hatten eine Kombination aus bis zu 2 Antibiotika erhalten. In der Gruppe der Reifgeborenen hatten 84,5 % (185 von 219 Patienten) eine Kombination aus 2 Antibiotika erhalten.

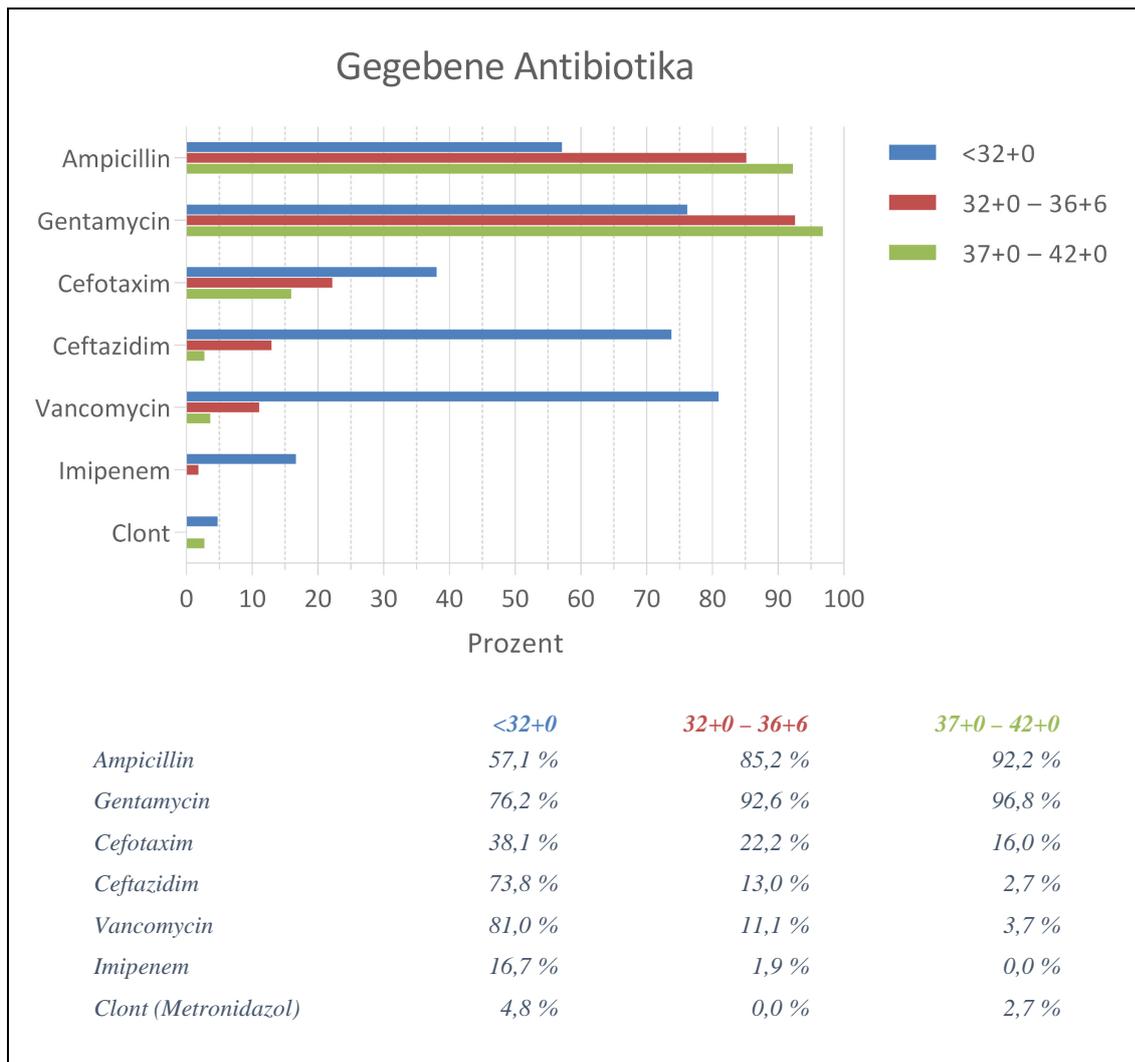


Abbildung 13- Gegebene Antibiotika.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurden jeweils die absoluten Zahlen in Prozent dargestellt.

Bei den einzeln erfassten Antibiotika erhielten moderat Frühgeborene und Reifgeborene größtenteils Ampicillin bzw. Gentamycin mit jeweils über 80 %. Cefotaxim stand an dritter Stelle mit 22,2 % bei den moderat Frühgeborenen und 15,98 % bei den Reifgeborenen. Bei den Frühgeborenen wurde mit 81,0 % am häufigsten Vancomycin eingesetzt. Metronidazol wurde mit einem Maximum bei den Frühgeborenen von 4,8 % am geringsten zur Therapie der Neugeboreneninfektion verwendet.

3.3.2.1 Dauer der antibiotischen Therapie

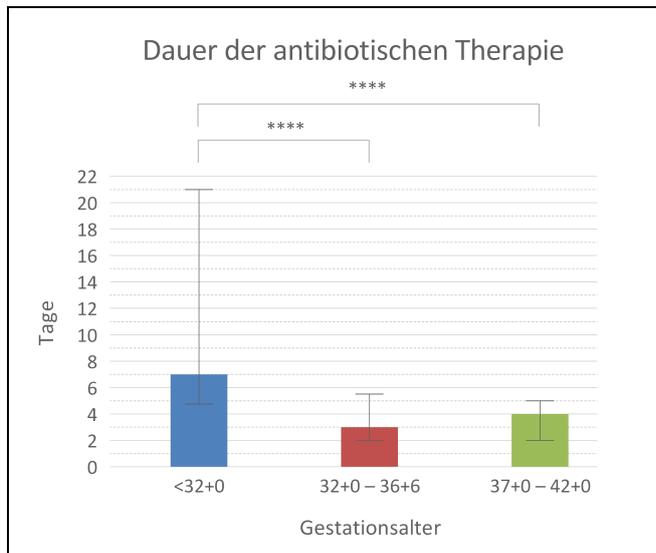


Abbildung 14- Dauer der antibiotischen Therapie.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurde jeweils der Median mit dem Interquartil-Range dargestellt.

Die Dauer der antibiotischen Therapie unterschied sich zwischen Frühgeborenen signifikant von der Gruppe der moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen ($p < 0,0001$). Zwischen den moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen konnte kein signifikanter Unterschied in der Länge der Dauer der antibiotischen Therapie festgestellt werden. Die Dauer der antibiotischen Therapie in der Gruppe der Frühgeborenen betrug im Median 7,00 Tage (IQR 4,75 – 21,00). Bei den moderat Frühgeborenen betrug die Dauer der antibiotischen Therapie im Median 3,00 Tage (IQR 2,00 – 5,50) und bei den Reifgeborenen 4,00 Tage (IQR 2,00 – 5,00).

3.4 Das Blutbild im Verlauf der Neugeboreneninfektion

Bei den Auswertungen der Blutwerte handelt es sich, wie bereits im Abschnitt 2.3.4 erwähnt, um die retrospektive Erhebung der in den jeweils definierten Zeitabschnitten erhobenen Werte. Es wurde jeweils der Wert, der dem angegebenen Zeitpunkt am nächsten und noch im definierten Zeitabschnitt lag, gewählt. Es flossen in die Auswertung nur die Blutwerte ein, die zu den jeweiligen Zeitabschnitten vorlagen. Die statistische Beratung erfolgte, wie bereits in Abschnitt 2.4 erwähnt, durch Dr. Joern Pons-Kuehnemann (Arbeitsgemeinschaft (AG) Medizinische Statistik der Justus-Liebig-

Universität (JLU) Gießen). Nach seiner Freigabe des geplanten Vorgehens erfolgten die Durchführung und Auswertung.

3.4.1 Korpuskuläre Veränderungen des Blutbildes im Verlauf der Neugeboreneninfektion

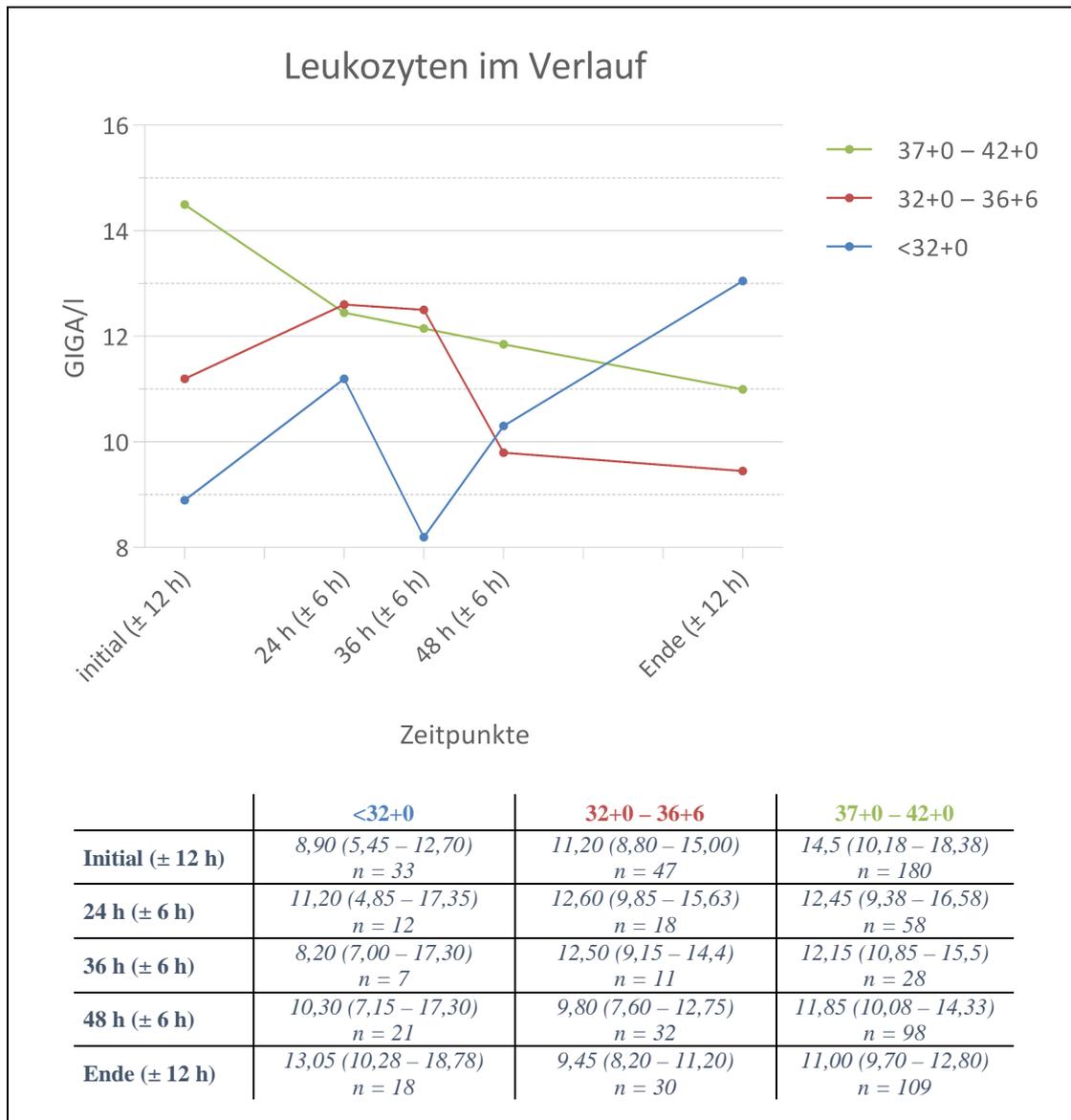


Abbildung 15- Leukozyten im Verlauf der Neugeboreneninfektion.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Die Angaben erfolgten in GIGA/l. Um eine Übersichtlichkeit zu wahren, wurde jeweils nur der Median in der Grafik dargestellt. Der Interquartil Range wurde in der Tabelle angegeben. N steht für die Anzahl der ermittelten Werte pro Messpunkt.

Während bei den Reifgeborenen die Leukozyten zu Beginn der Behandlung im Median 14,5 GIGA/l ($14,5 \times 10^9$ pro Liter) (IQR 10,18 – 18,38) betragen, fielen sie im Verlauf der Therapie stetig auf im Median 11,00 GIGA/l (IQR 9,70 – 12,80) bei Therapieende ab. Bei den Frühgeborenen und moderat Frühgeborenen lag die Anzahl der gemessenen Leukozyten im peripheren Blut zu Therapiebeginn niedriger.

Beim Vergleich der zu Therapiebeginn (initial (± 12 h)) gemessenen Leukozytenzahlen zwischen den Frühgeborenen und den Reifgeborenen war der Unterschied signifikant ($p < 0,001$).

Bei den Frühgeborenen und moderat Frühgeborenen stiegen die Leukozyten während der ersten 24 Stunden an, um dann wieder abzufallen und bei Therapieende in der Gruppe der moderat Frühgeborenen unterhalb des Ausgangslevels zu liegen. Bei den Frühgeborenen wurde zu Therapieende ein Anstieg der peripheren Leukozyten im Blut auf im Median 13,05 GIGA/l (IQR 10,28 – 18,78), bei einer Ausgangslage zu Therapiebeginn im Median 8,90 GIGA/l (IQR 5,45 – 12,70), beobachtet.

Weitere Signifikanzen konnten bei Testung einzelner Messpunkte zwischen den Gruppen und bei Testung des Verlaufs einzelner Gruppen nicht festgestellt werden. Eine Leukozytopenie (Leukozyten kleiner 5 GIGA/l) oder Leukozytose (Leukozyten größer 19,9 GIGA/l) nach Hornik et al. trat im Median bei keiner der Gruppen auf. [51]

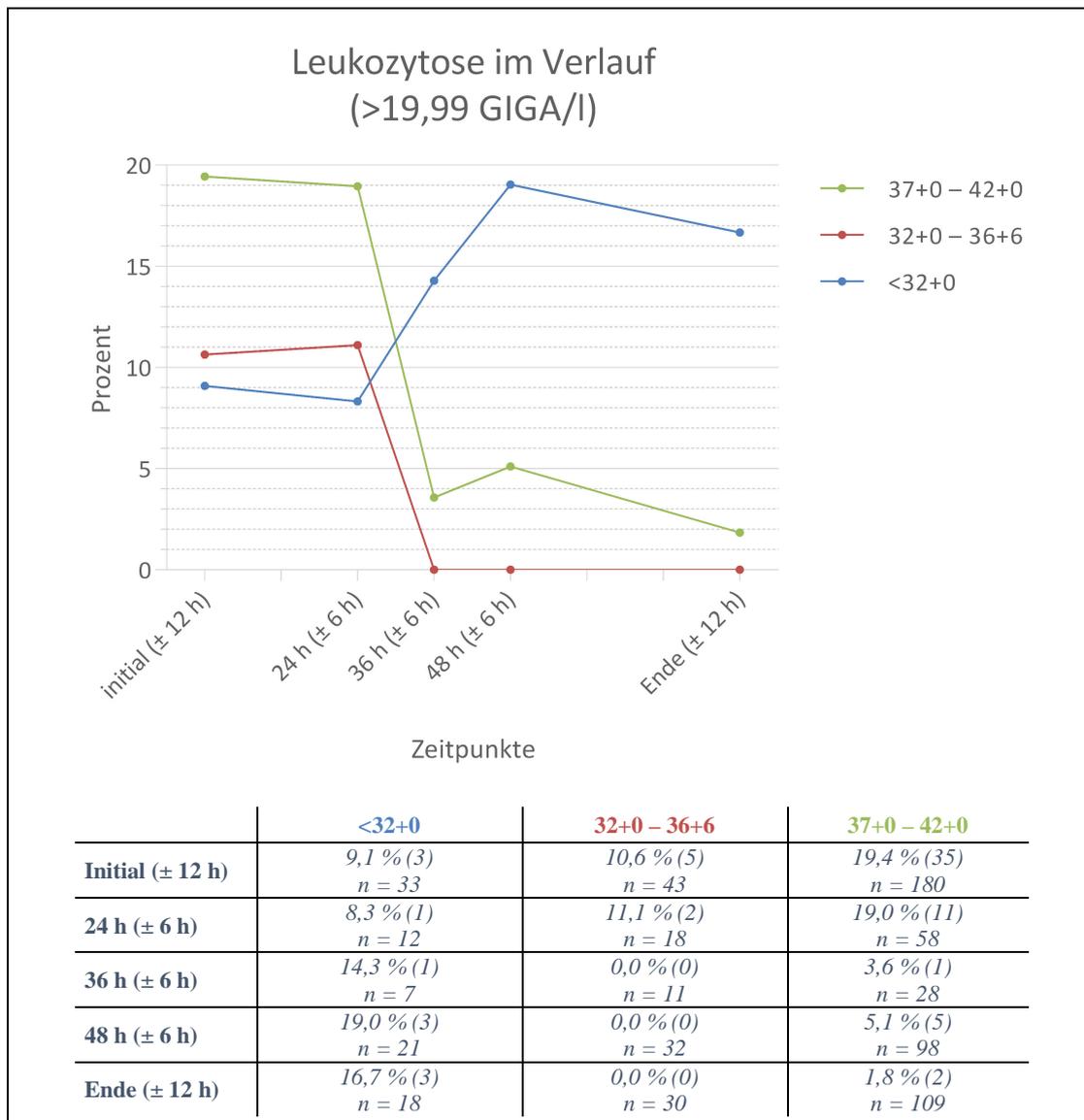


Abbildung 16- Leukozytose (>19,99 GIGA/l) im Verlauf der Neugeboreneninfektion.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. In der Tabelle steht an erster Stelle die prozentuale Häufigkeit aller in dieser Gruppe zu diesem Zeitpunkt erhobenen Werte, gefolgt von der absoluten Anzahl in Klammern. N bezeichnet die Summe aller zu diesem Zeitpunkt in dieser Gruppe vorliegenden Werte.

Bei isolierter Betrachtung einer nach Hornik et al. vorliegenden Leukozytose fiel auf, dass zu Beginn der Therapie in allen Altersgruppen eine Leukozytose vertreten war. [51]

Mit steigendem Gestationsalter trat diese zu Beginn der Therapie häufiger auf.

Die Häufigkeit der vorliegenden Leukozytose bewegt sich für 24 ± 6 Stunden auf annähernd gleichem Niveau. Nach 36 ± 6 Stunden fiel die Häufigkeit einer Leukozytose bei der Gruppe der moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen ab. Bei den moderat Frühgeborenen wurde ab dem Zeitpunkt 36 ± 6 Stunden nach Behandlungsbeginn keine

Leukozytose mehr nachgewiesen, in der Gruppe der Reifgeborenen schwankte der Wert von 3,6 % (36 ± 6 h) über 5,1 % (48 ± 6 h) und lag bei Therapieende (± 12 h) bei 1,8 %. In der Gruppe der Frühgeborenen verhielt sich die Häufigkeit mit der eine Leukozytose auftrat, gegenteilig. Die Häufigkeit, mit der eine Leukozytose auftrat, stieg bis zu einem Maximum mit 19,0 % aller Werte nach 48 ± 6 Stunden an. Zu Therapieende betrug der Wert noch 16,7 %.

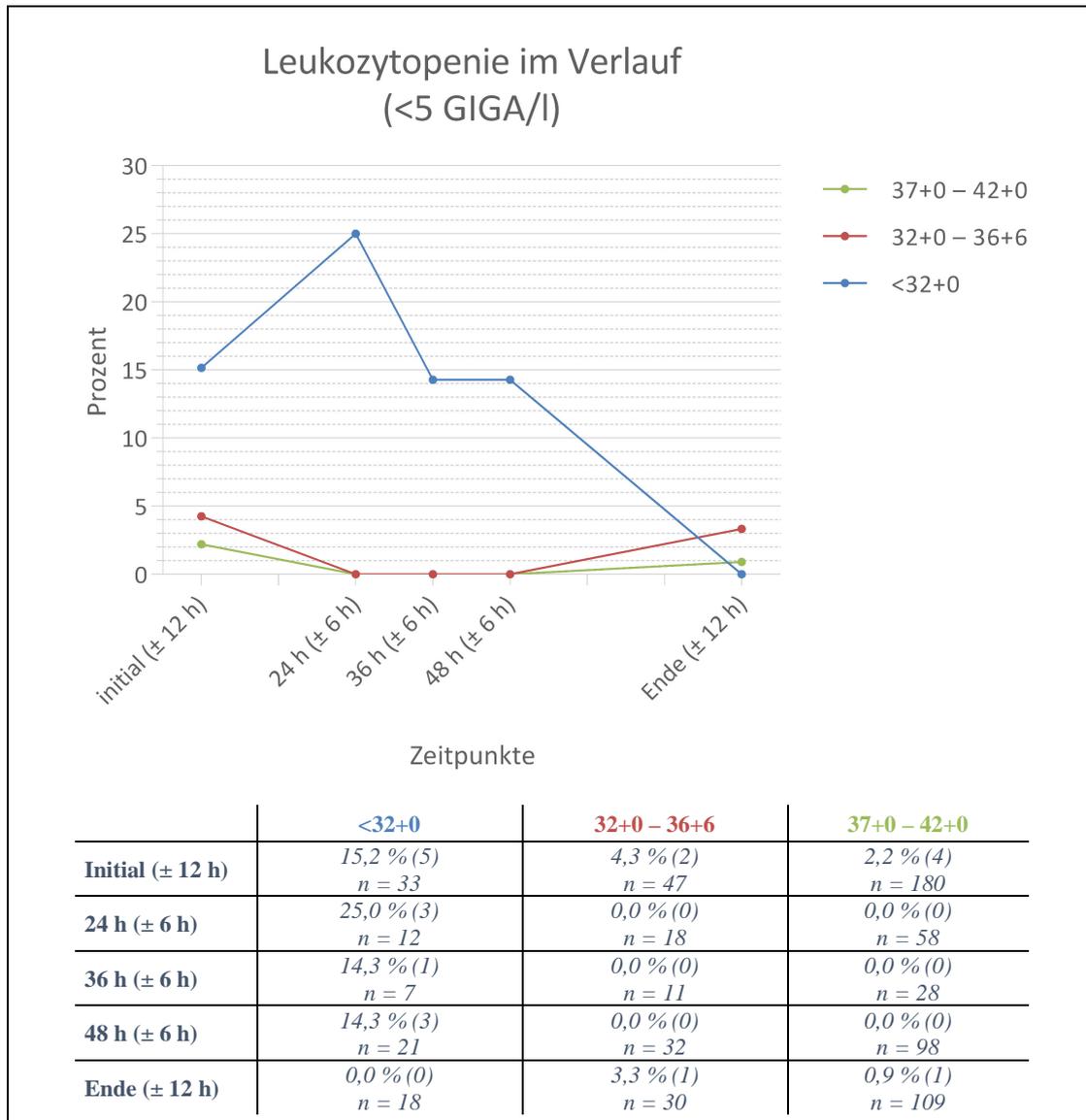


Abbildung 17- Leukozytopenie ($<5 \text{ GIGA/l}$) im Verlauf der Neugeboreneninfektion.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. In der Tabelle steht an erster Stelle die prozentuale Häufigkeit aller in dieser Gruppe zu diesem Zeitpunkt erhobenen Werte, gefolgt von der absoluten Anzahl in Klammern. N bezeichnet die Summe aller zu diesem Zeitpunkt in dieser Gruppe vorliegenden Werte.

Eine Leukozytopenie nach Hornik et al. wurde bei moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen nur sehr selten beobachtet (moderat Frühgeborene maximal 4,3 % und Reifgeborene maximal 2,2 % zu Therapiebeginn \pm 12 Stunden). [51]

In der Gruppe der Frühgeborenen trat eine Leukozytopenie mit bis zu 25,0 % zum Zeitpunkt 24 \pm 6 Stunden nach Behandlungsbeginn häufiger auf.

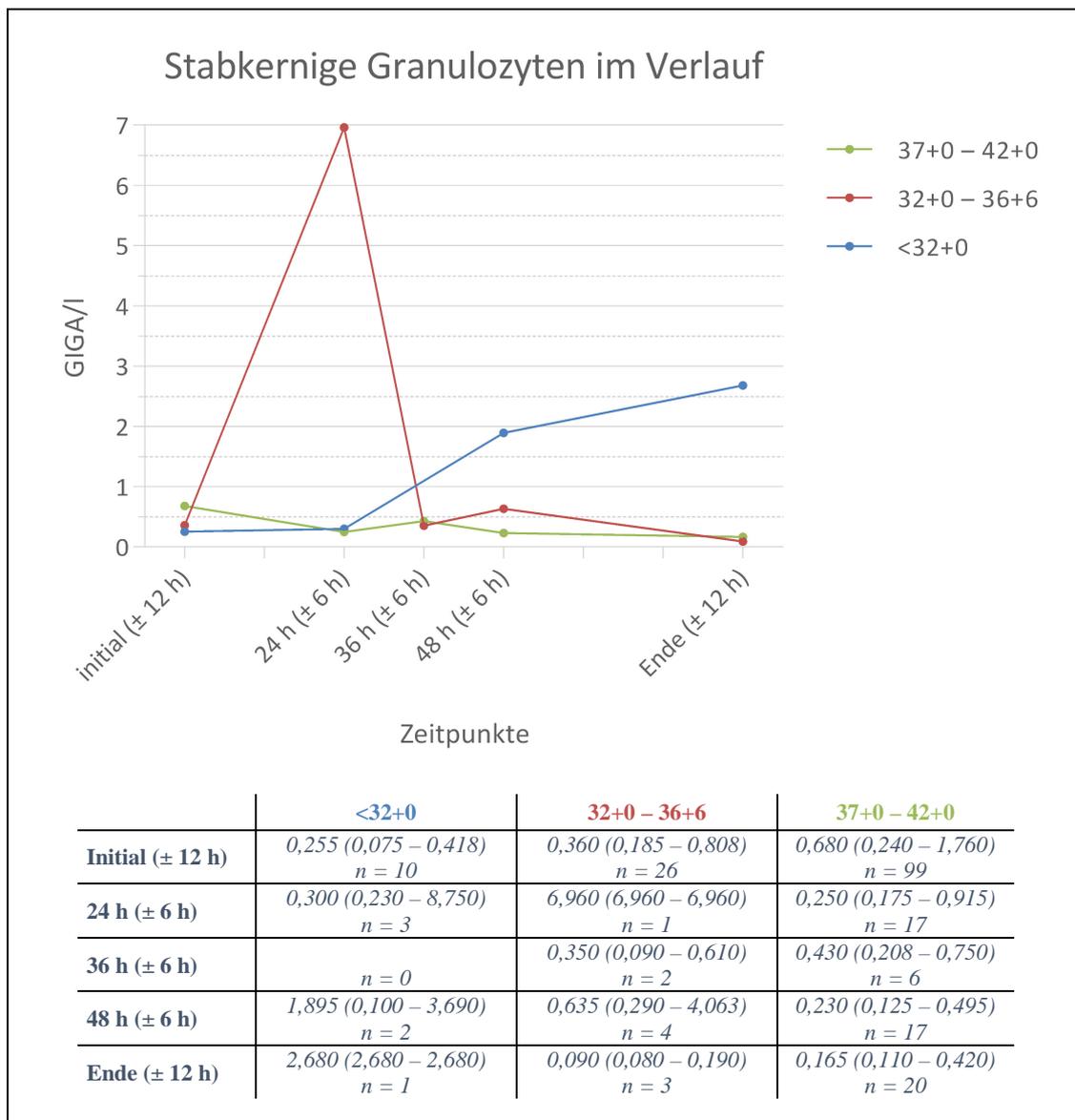


Abbildung 18- Stabkernige Granulozyten im Verlauf der Neugeboreneninfektion.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Die Angaben erfolgten in GIGA/l. Um eine Übersichtlichkeit zu wahren, wurde jeweils nur der Median in der Grafik dargestellt. Der Interquartil Range wurde in der Tabelle angegeben. N steht für die Anzahl der ermittelten Werte pro Messpunkt.

Die stabkernigen Granulozyten wurden im Verlauf der Neugeboreneninfektion nur bei wenigen Patienten erhoben. Eine statistische Auswertung war somit nicht möglich.

Betrachtet man den Verlauf bei den Reifgeborenen, so ist zu erkennen, dass die Anzahl zu Beginn im Median 0,680 GIGA/l (IQR 0,240 – 1,760) betrug und im Verlauf auf 0,165 GIGA/l (IQR 0,110 – 0,420) absank. Ein Absinken war ebenfalls bei den moderat Frühgeborenen von anfänglich im Median 0,360 GIGA/l (IQR 0,185 – 0,808) auf 0,090 GIGA/l (IQR 0,080 – 0,190) zu beobachten. Bei nur einem Messwert, der zu Therapieende bei den Frühgeborenen erhoben wurde, lässt sich über diesen Verlauf keine Aussage treffen.

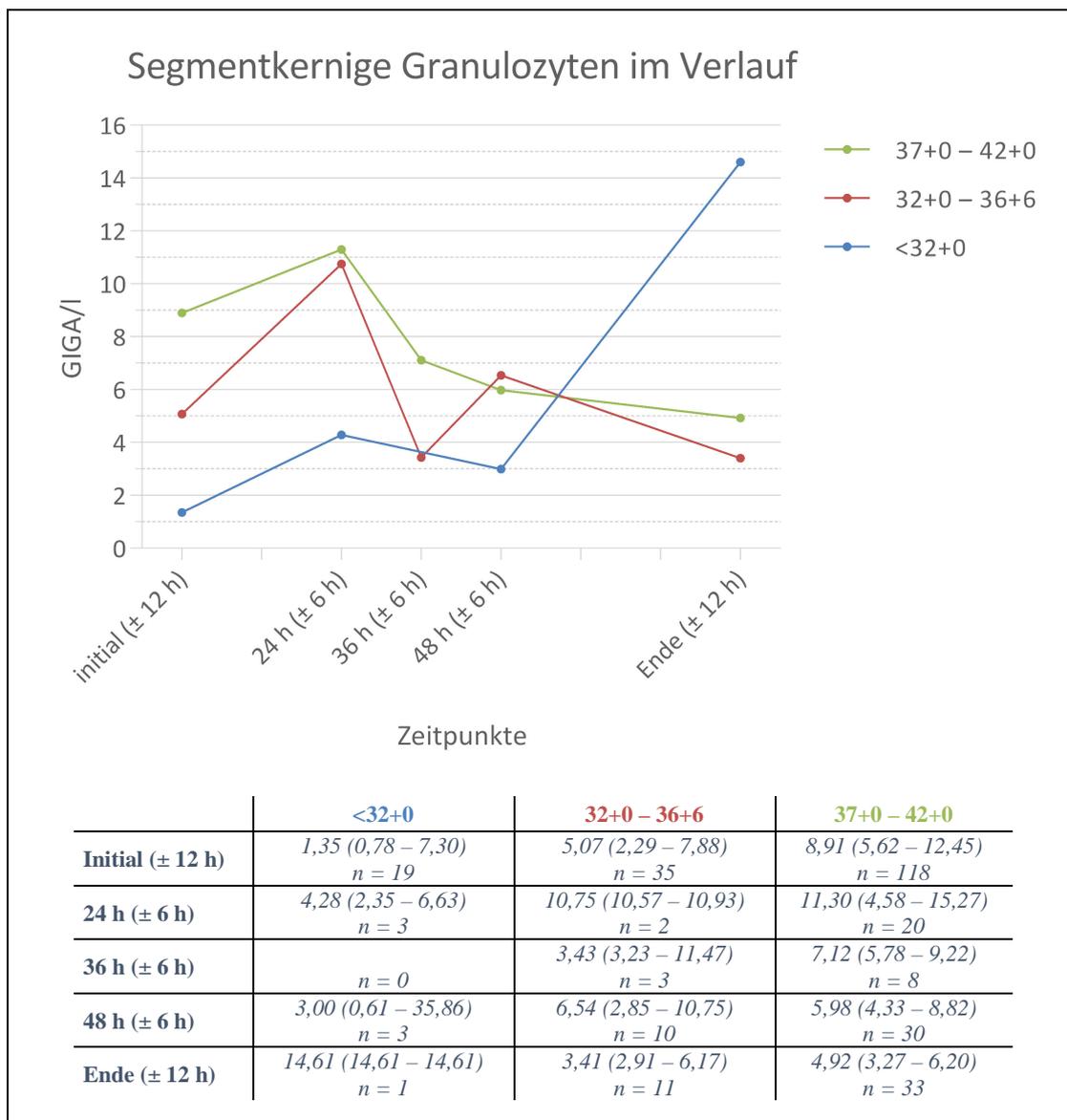


Abbildung 19- Segmentkernige Granulozyten im Verlauf der Neugeboreneninfektion

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Die Angaben erfolgten in GIGA/l. Um eine Übersichtlichkeit zu wahren, wurde jeweils nur der Median in der Grafik dargestellt. Der Interquartil Range wurde in der Tabelle angegeben. N steht für die Anzahl der ermittelten Werte pro Messpunkt.

Ebenso wie bei den stabkernigen Granulozyten wurden während der Therapie der Neugeboreneninfektion nur bei sehr wenigen Patienten die segmentkernigen Granulozyten gemessen. Initial waren diese bei den Reifgeborenen am höchsten. Im Verlauf fielen sie bei den Reifgeborenen sowie bei den moderat Frühgeborenen gegenüber dem Ausgangsniveau zum Ende hin nach einem anfänglichen Anstieg nach 36 ± 6 h, ab. Bei geringer Anzahl der Messwerte in der Gruppe der Frühgeborenen kann über diese Gruppe keine Aussage getroffen werden.

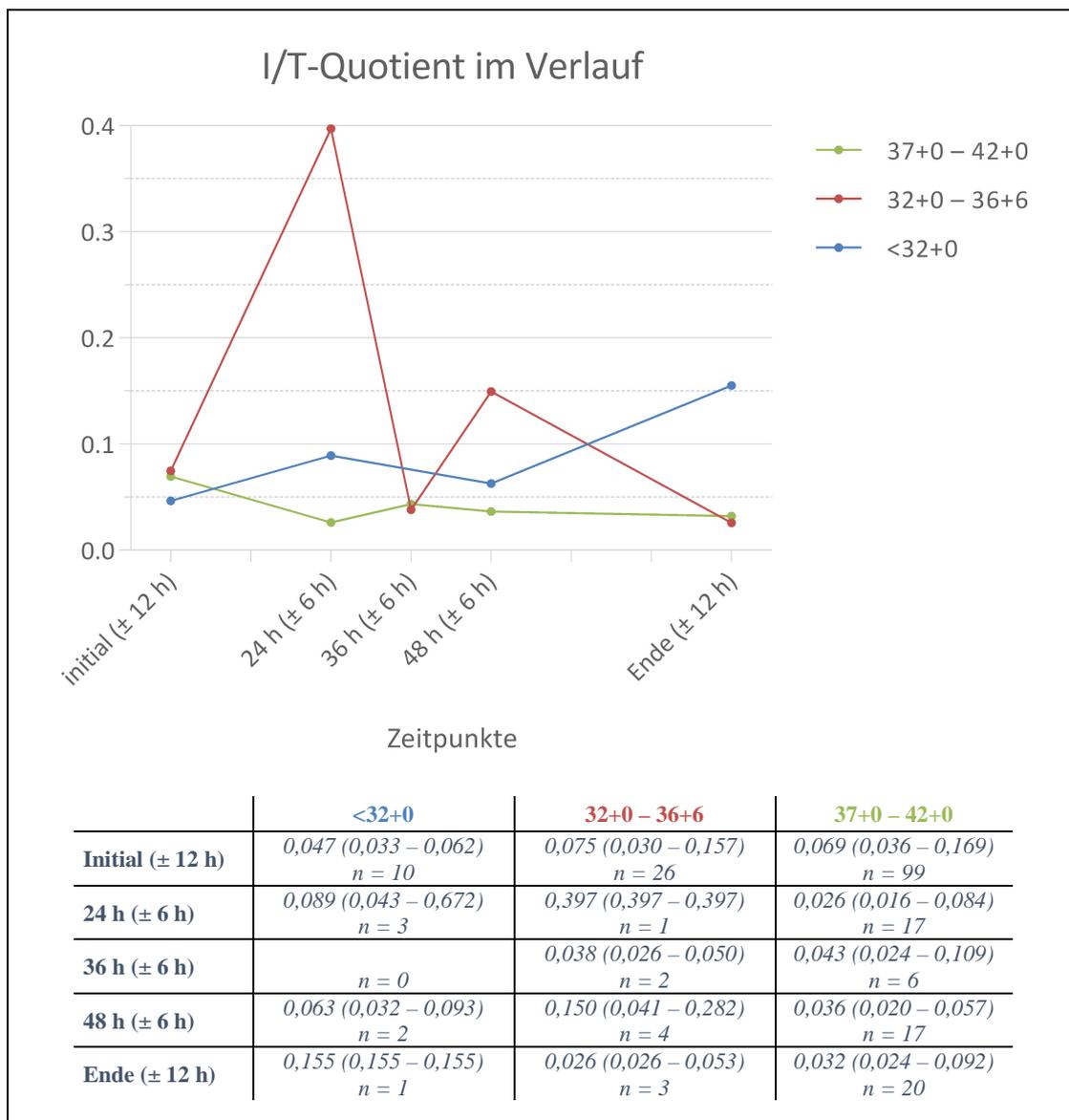


Abbildung 20- I/T-Quotient im Verlauf der Neugeboreneninfektion.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Der I/T-Quotient als Wert, der einen Quotienten darstellt, wird ohne Einheiten angegeben. Um eine Übersichtlichkeit zu wahren, wurde jeweils nur der Median in der Grafik dargestellt. Der Interquartil Range wurde in der Tabelle in Klammern angegeben. N steht für die Anzahl der ermittelten Werte pro Messpunkt.

Der I/T-Quotient berechnet sich aus den jugendlichen und damit stabkernigen neutrophilen Granulozyten geteilt durch die Gesamtzahl der Granulozyten, gemessen an einem Zeitpunkt. [106, 108] Da dieser Wert retrospektiv aus den gemessenen stabkernigen bzw. segmentkernigen Granulozyten eines Patienten zu einem Zeitpunkt berechnet wurde, ist die Anzahl der in die Auswertung eingeflossenen Werte hier nochmals geringer und eine statistische Auswertung somit nicht möglich. Es ist jedoch zu beobachten, dass in der Gruppe der moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen im Verlauf der Therapie der Wert zum Therapieende im Vergleich zum Therapiebeginn absinkt.

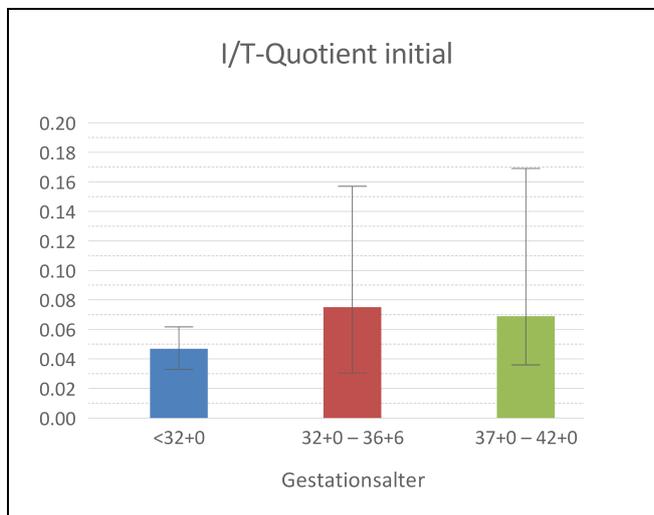


Abbildung 21- I/T-Quotient zu Beginn der antibiotischen Therapie.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurde jeweils der Median mit dem Interquartil Range dargestellt.

Initial, zu Beginn der antibiotischen Therapie, betrug der I/T-Quotient bei den Frühgeborenen im Median 0,047 (IQR 0,033 – 0,062; n = 10), bei den moderat Frühgeborenen 0,075 (IQR 0,031 – 0,157; n = 26) und bei den Reifgeborenen 0,069 (IQR 0,036 – 0,169; n = 99). Durch die relativ hohe Streuung der Werte ergab sich bei der statistischen Auswertung keine Signifikanz.

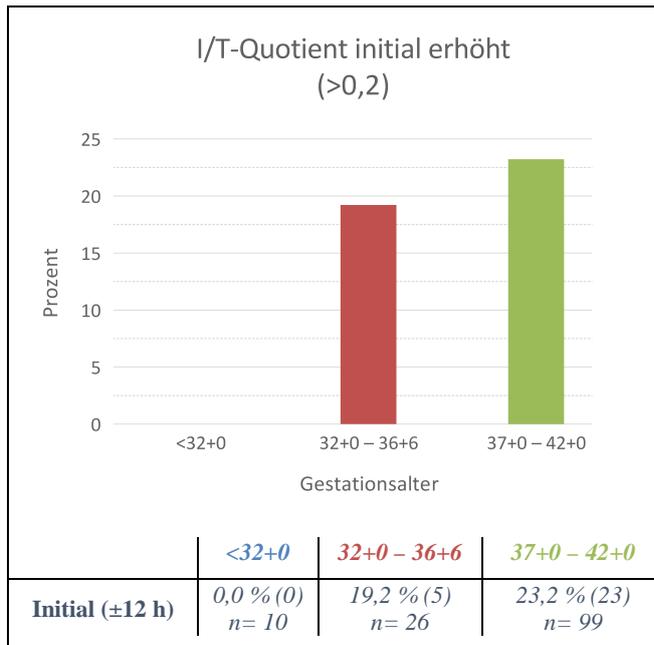


Abbildung 22- I/T-Quotient – Werte bei Behandlungsbeginn erhöht über 0,2.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. An erster Stelle der Tabelle steht die prozentuale Häufigkeit aller in dieser Gruppe zu diesem Zeitpunkt erhobenen Werte, gefolgt von der absoluten Anzahl in Klammern. N bezeichnet die Summe aller zu diesem Zeitpunkt in dieser Gruppe vorliegenden Werte.

Bei 0 % der erhobenen Werte bei den Frühgeborenen (0 von 10), 19,2 % der erhobenen Werte bei den moderat Frühgeborenen (5 von 26) und 23,2 % der erhobenen Werte der Reifgeborenen (23 von 99) lag ein initialer I/T-Quotient von größer 0,2 und damit ein hieraus resultierender zusätzlicher Hinweis für eine Neugeboreneninfektion vor. [59]

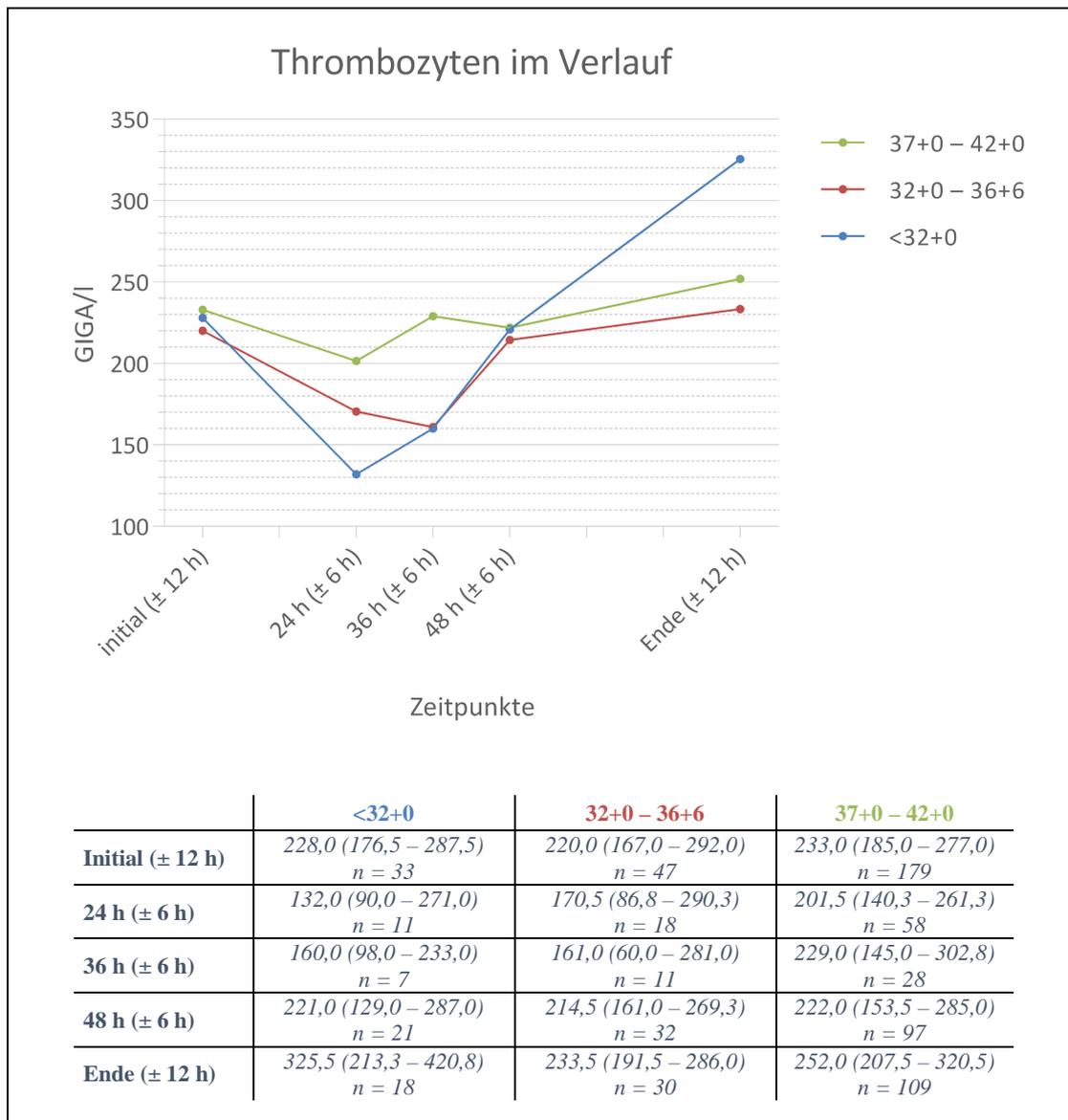


Abbildung 23- Thrombozyten im Verlauf der Neugeboreneninfektion.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Die Angaben erfolgten in GIGA/l. Um eine Übersichtlichkeit zu wahren, wurde jeweils nur der Median in der Grafik dargestellt. Der Interquartil Range wurde in der Tabelle angegeben. N steht für die Anzahl der ermittelten Werte pro Messpunkt.

Bei Behandlungsbeginn lag die gemessene Thrombozytenkonzentration im Vergleich der einzelnen Gruppen auf annähernd gleichem Niveau. Bei den Frühgeborenen betrug sie im Median 228,0 GIGA/l (IQR 176,5 – 287,5; n = 33), bei den moderat Frühgeborenen 220,0 GIGA/l (IQR 167,0 – 292,0; n = 47) und bei den Reifgeborenen 233,0 GIGA/l (IQR 185,0 – 277,0; n = 179). Auffallend ist, dass nach 24 ± 6 Stunden die Thrombozytenkonzentrationen in allen Gruppen im Median unter dem Initialwert lagen. Im weiteren Verlauf stiegen die Werte wieder an und lagen zu Therapieende über dem Ausgangsniveau. Für die Gruppe der Reifgeborenen betrug das Signifikanzniveau

zwischen dem Messpunkt 24 ± 6 Stunden und dem Messpunkt zu Therapieende $p < 0,01$. Bei den Frühgeborenen war ein noch größerer Anstieg zu beobachten, dieser war jedoch nicht signifikant.

Weitere Signifikanzen konnten bei Testung einzelner Messpunkte zwischen den Gruppen und bei Testung des Verlaufs einzelner Gruppen, unter anderem aufgrund der im Verlauf teilweise nur geringen Anzahl der erhobenen Werte nicht festgestellt werden.

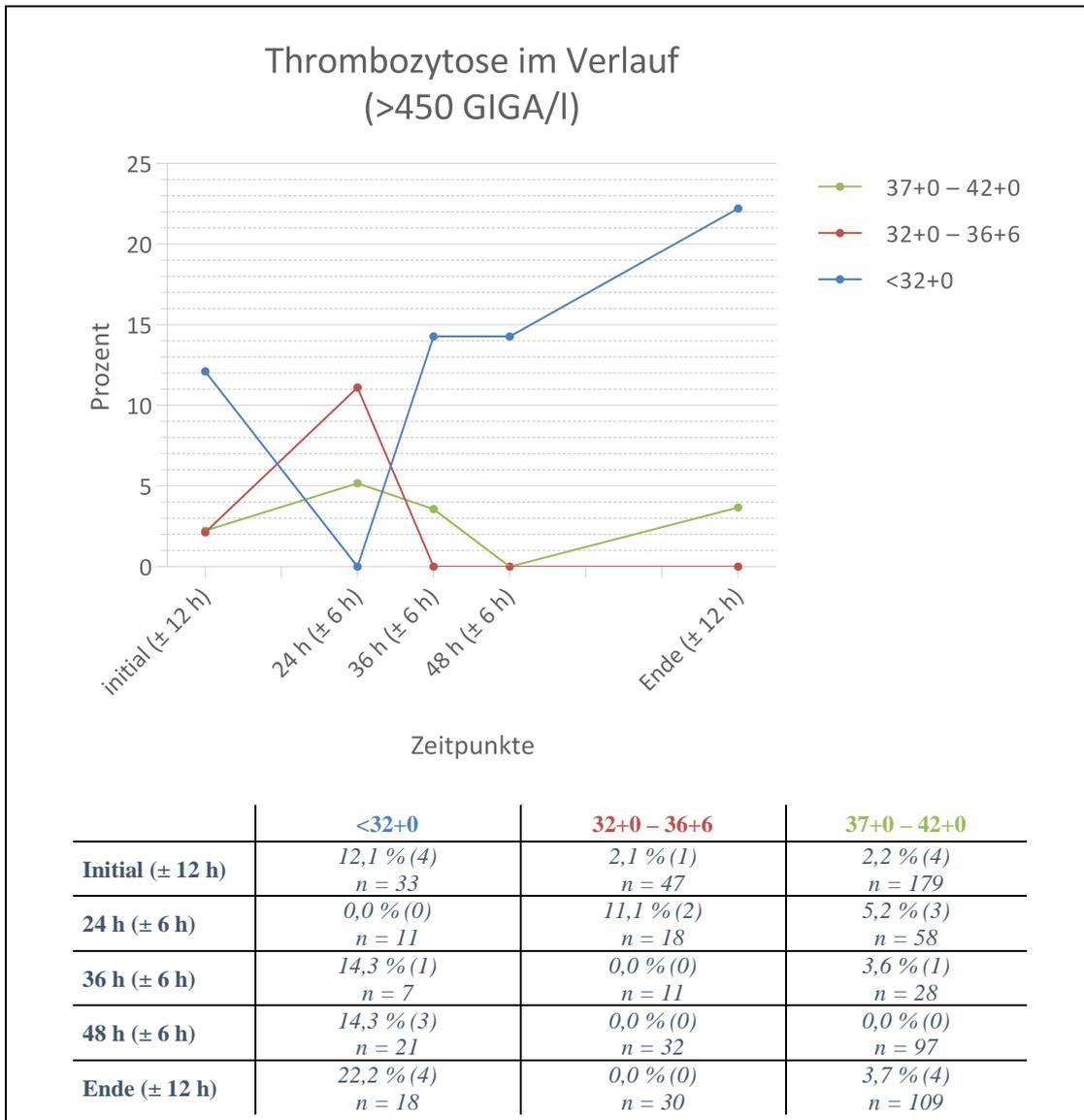


Abbildung 24- Thrombozytose (>450 GIGA/l) im Verlauf der Neugeboreneninfektion.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. In der Tabelle steht an erster Stelle die prozentuale Häufigkeit aller in dieser Gruppe zu diesem Zeitpunkt erhobenen Werte, gefolgt von der absoluten Anzahl in Klammern. N bezeichnet die Summe aller zu diesem Zeitpunkt in dieser Gruppe vorliegenden Werte.

Betrachtet man die prozentualen Häufigkeiten mit denen, nach Ahmad et al. und Gabay et al. eine Thrombozytose im Verlauf der Neugeboreneninfektion auftrat, so kam diese in der Gruppe der Frühgeborenen zu Therapieende mit 22,2 % am häufigsten vor. In der Gruppe der moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen wurde zum Zeitpunkt 24 ± 6 Stunden eine Thrombozytose im peripheren Blut gemessen. (moderat Frühgeborene 11,1 %; Reifgeborene 5,2 %). [1, 36]

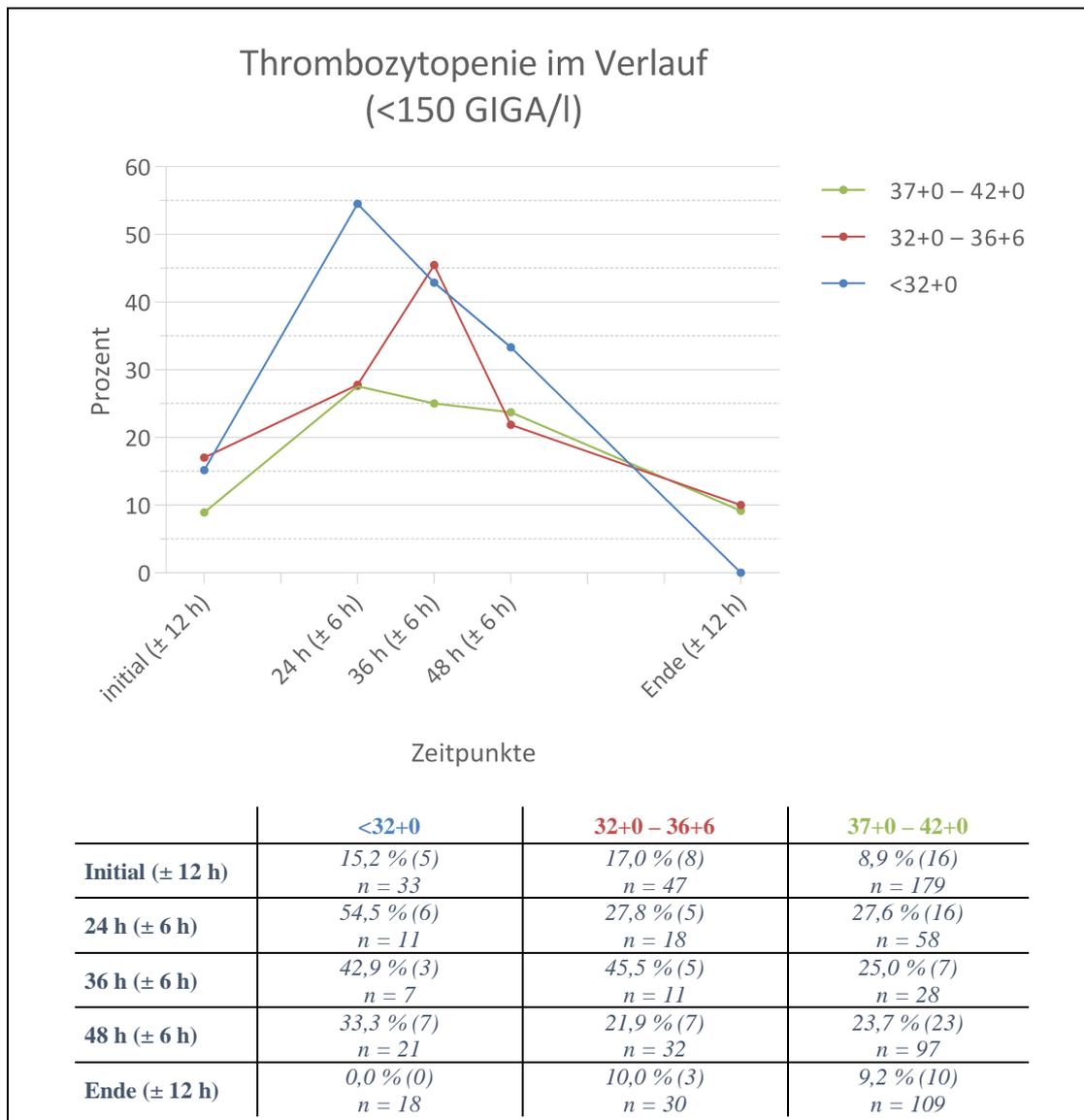


Abbildung 25- Thrombozytopenie ($<150 \text{ GIGA/l}$) im Verlauf der Neugeboreneninfektion.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. In der Tabelle steht an erster Stelle die prozentuale Häufigkeit aller in dieser Gruppe zu diesem Zeitpunkt erhobenen Werte, gefolgt von der absoluten Anzahl in Klammern. *N* bezeichnet die Summe aller zu diesem Zeitpunkt in dieser Gruppe vorliegenden Werte.

Eine Thrombozytopenie nach Ahmad et al. und Gabay et al. konnte im Verlauf der Neugeboreneninfektion in allen Gruppen festgestellt werden. [1, 36] Zu Therapiebeginn ± 12 Stunden zeigten in der Gruppe der Frühgeborenen 15,2 % eine Thrombozytopenie, in der Gruppe der moderat Frühgeborenen 17,0 % und in der Gruppe der Reifgeborenen 8,9 %. Die Werte erreichten nach 24 ± 6 Stunden ihr Maximum (Frühgeborene 42,9 %, Reifgeborene 27,6 %). In der Gruppe der moderat Frühgeborenen wurde das Maximum mit 27,8 % erst nach 36 ± 6 Stunden erreicht. Zu Therapieende ± 12 Stunden fielen die Werte wieder ab (Frühgeborene 0,0 %; moderat Frühgeborene 10,0 %; Reifgeborene 9,2 %).

3.4.2 Reaktive Veränderungen im Blutplasma im Verlauf der Neugeboreneninfektion

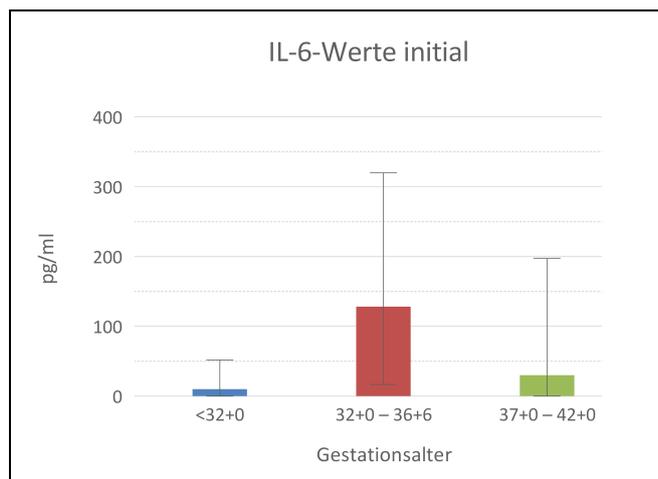


Abbildung 26- Interleukin-6-Werte bei Behandlungsbeginn.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurden jeweils der Median mit dem Interquartil Range dargestellt.

Zu Behandlungsbeginn betrug der Interleukin-6-Spiegel innerhalb eines Zeitfensters von ± 12 Stunden bei den Frühgeborenen im Median 10,00 pg/ml (IQR 0,00 – 52,00; n = 30). Bei der Gruppe der moderat Frühgeborenen betrug der IL-6-Spiegel zu Beginn der antibiotischen Therapie im Median 128,50 pg/ml (IQR 16,88 – 320,00; n = 40) und bei den Reifgeborenen 30,05 pg/ml (IQR 0,00 – 197,80; n = 144). Aufgrund der relativ großen Streubreite waren statistisch keine Signifikanzen feststellbar.

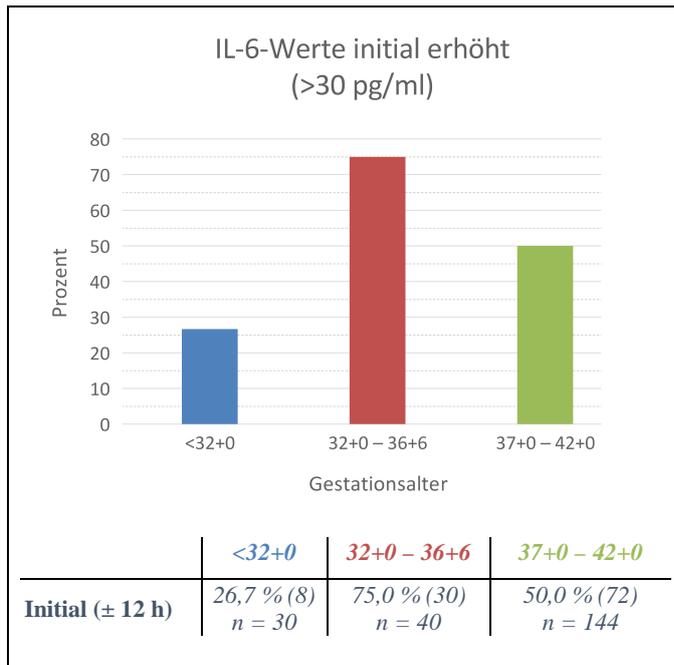


Abbildung 27- Interleukin-6-Werte bei Behandlungsbeginn erhöht über 30 pg/ml

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. An erster Stelle der Tabelle steht die prozentuale Häufigkeit aller in dieser Gruppe zu diesem Zeitpunkt erhobenen Werte, gefolgt von der absoluten Anzahl in Klammern. N bezeichnet die Summe aller zu diesem Zeitpunkt in dieser Gruppe vorliegenden Werte.

Von 40 initial erhobenen Werten in der Gruppe der moderat Frühgeborenen lagen 75 % (30 erhobene Werte) oberhalb des von Obladen et al. vorgeschlagenen Referenzwertes von 30 pg/ml, ab dem der Verdacht einer Neugeboreneninfektion besteht. [83] Bei der Gruppe der Reifgeborenen lagen 50 % der initial erhobenen Werte (72 von 144) über 30 pg/ml. In der Gruppe der Frühgeborenen trat ein IL-6-Wert über 30 pg/ml am seltensten von allen untersuchten Gruppen auf (8 von 30 erhobenen Werten). Hier lagen lediglich 26,7 % der erhobenen Werte über 30 pg/ml.

Da im Verlauf der antibiotischen Therapie der Interleukin-6-Spiegel bei nur wenigen Patienten gemessen wurde, konnte keine statistische Auswertung über die Zeitpunkte 24 ± 6 Stunden nach Behandlungsbeginn, 36 ± 6 Stunden nach Behandlungsbeginn, 48 ± 6 Stunden nach Behandlungsbeginn und zum Ende der antibiotischen Therapie ± 12 Stunden durchgeführt werden.

3.4.2.1 Der CRP-Wert im Verlauf der Neugeboreneninfektion

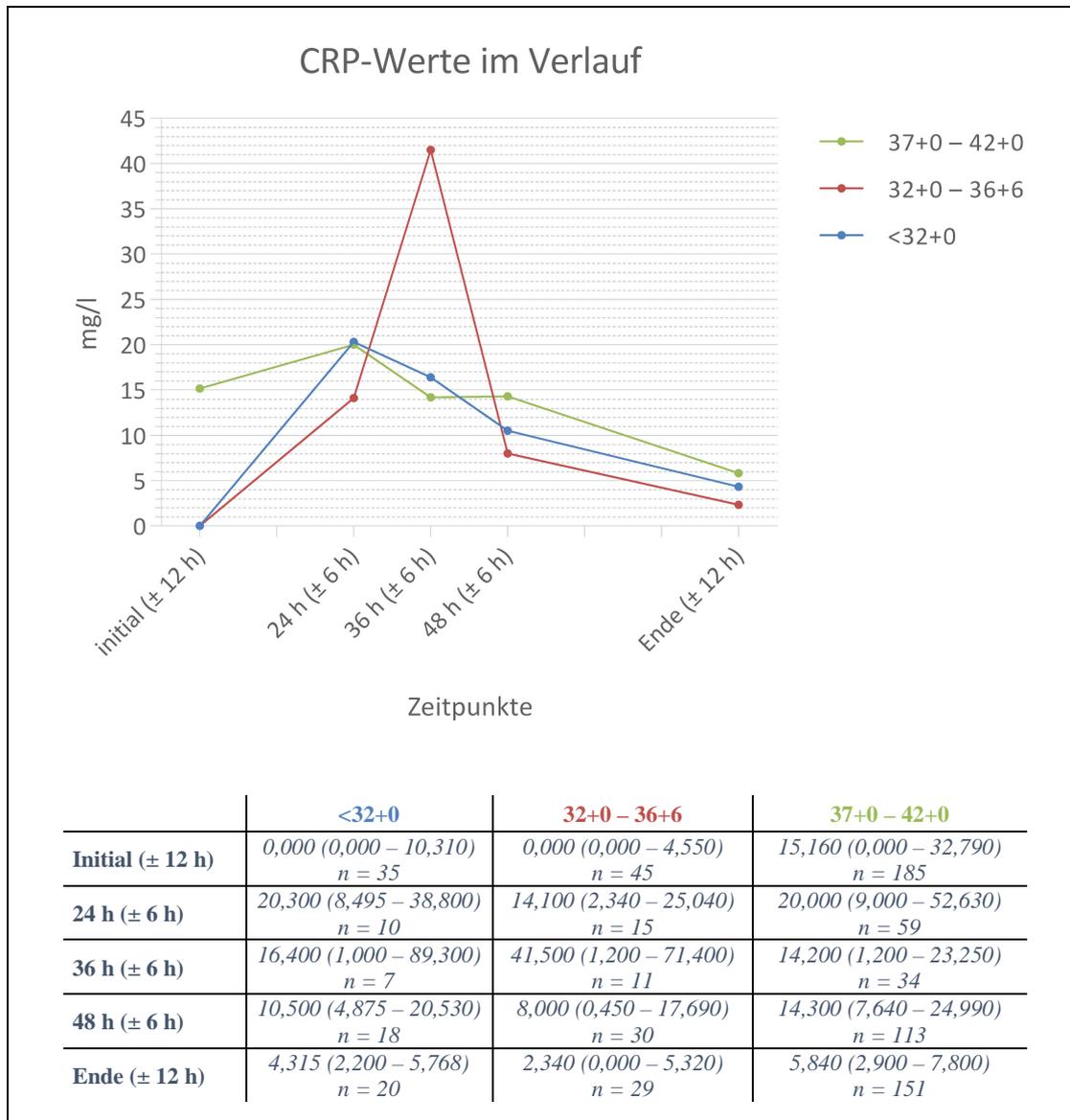


Abbildung 28- Der CRP-Wert im Verlauf der Neugeboreneninfektion

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Die Angaben erfolgten in mg/l. Um eine Übersichtlichkeit zu wahren, wurde jeweils nur der Median in der Grafik dargestellt. Der Interquartil Range wurde in der Tabelle angegeben. N steht für die Anzahl der ermittelten Werte pro Messpunkt.

Zu Therapiebeginn lag die CRP-Konzentration bei den Frühgeborenen und moderat Frühgeborenen im Median signifikant niedriger als bei den Reifgeborenen. Bei den Frühgeborenen betrug das Signifikanzniveau im Vergleich zu den Reifgeborenen $p < 0,01$, bei den moderat Frühgeborenen im Vergleich zu den Reifgeborenen $p < 0,0001$. Im Verlauf der antibiotischen Therapie stiegen die CRP-Werte im Median in allen Gruppen an. Bei den moderat Frühgeborenen betrug das Signifikanzniveau des

Zeitpunktes initial ± 12 h verglichen mit dem Zeitpunkt 24 ± 6 h sowie des Zeitpunktes initial ± 12 h verglichen mit dem Zeitpunkt 36 ± 6 h jeweils $p < 0,05$.

Der höchste Messwert konnte in allen Gruppen im Median in dieser Auswertung nach 24 – 36 Stunden verzeichnet werden, wobei im Verlauf die Früh- und Reifgeborenen im Median bereits nach 24 ± 6 h den höchsten Wert erreichten, die moderat Frühgeborenen jedoch erst nach 36 ± 6 h. Eine Interpretation ist hier aufgrund der geringen Fallzahlen schwierig.

Zu Therapieende hin fielen die CRP-Konzentrationen im Median wieder ab. Die Werte der Reifgeborenen waren zu den Zeitpunkten initial ± 12 h, $24 \text{ h} \pm 6$ h und $48 \text{ h} \pm 6$ h jeweils signifikant im Vergleich zum Therapieende ± 12 h erhöht ($p < 0,0001$).

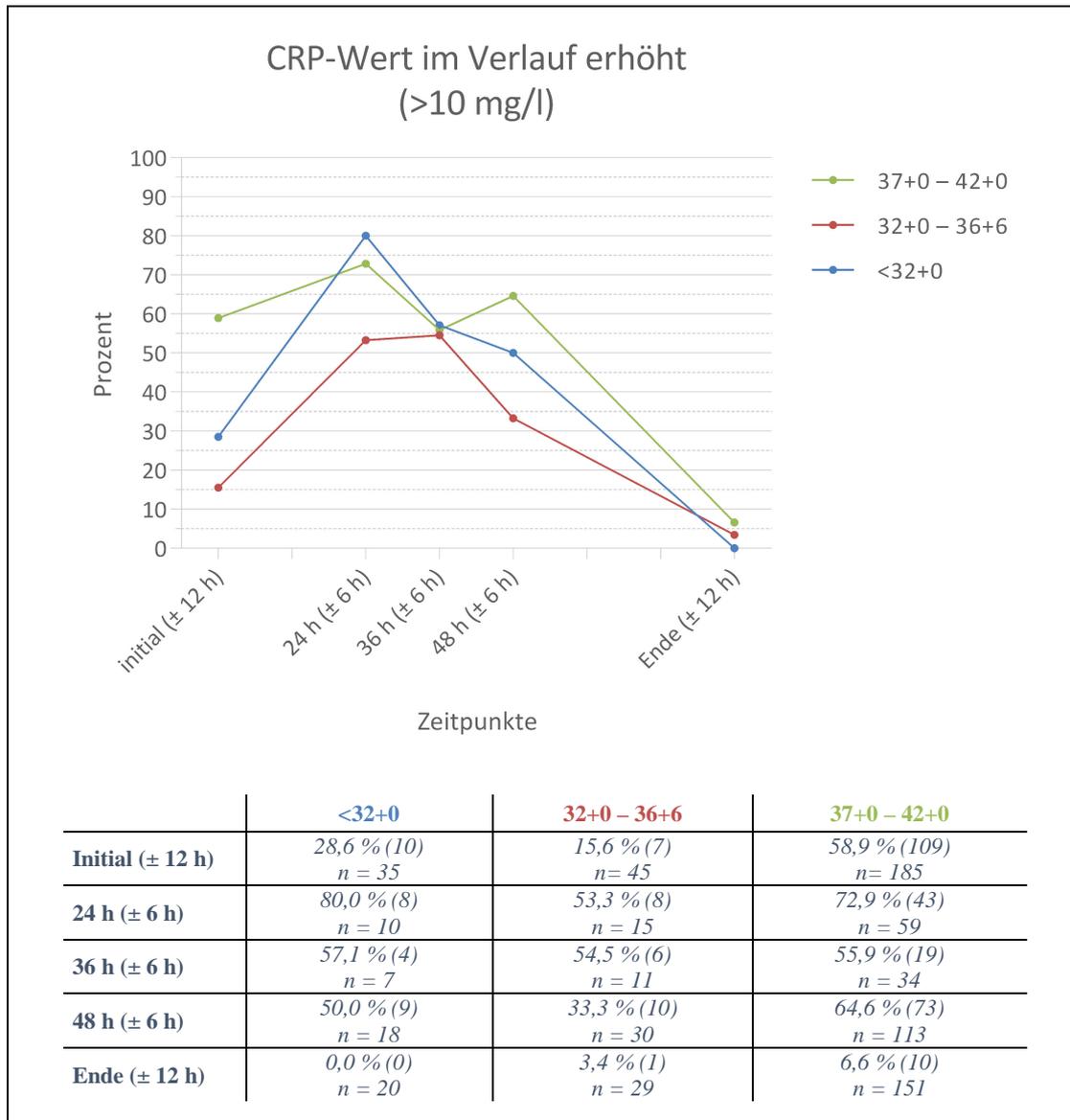


Abbildung 29- Erhöhte CRP-Werte (>10 mg/l) im Verlauf der Neugeboreneninfektion.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. In der Tabelle steht an erster Stelle die prozentuale Häufigkeit aller in dieser Gruppe zu diesem Zeitpunkt erhobenen Werte, gefolgt von der absoluten Anzahl in Klammern. N bezeichnet die Summe aller zu diesem Zeitpunkt in dieser Gruppe vorliegenden Werte.

Nach Obladen et al. liegt ab einem CRP-Wert über 10 mg/l im peripheren Blut eine CRP-Erhöhung vor. [83] Zu Therapiebeginn ± 12 Stunden lagen 15,6 % der Messwerte in der Gruppe der moderat Frühgeborenen, 28,6 % der Messwerte in der Gruppe der Frühgeborenen und 58,9 % der Messwerte in der Gruppe der Reifgeborenen über 10 mg/l. Im Verlauf stieg dieser Wert an und erreichte in der Gruppe der Frühgeborenen und Reifgeborenen nach 24 ± 6 Stunden sein Maximum (Frühgeborene 80,0 % bei 10 Messwerten, Reifgeborene 72,9 % bei 59 Messwerten).

In der Gruppe der moderat Frühgeborenen wurde das Maximum nach 36 ± 6 Stunden mit einer Häufigkeit von 54,5 % bei 11 Messwerten erreicht. Zu Therapieende nahm der prozentuale Anteil der erhöhten CRP-Werte ab. In der Gruppe der Frühgeborenen lag keine CRP-Erhöhung mehr vor (0,0 % von 20 Messwerten), in der Gruppe der moderat Frühgeborenen lag der Wert bei 3,4 % (1 von 29 Messwerten) und in der Gruppe der Reifgeborenen zeigten 6,6 % der Messwerte (10 von 151) noch eine CRP-Erhöhung.

Die 11 bei Beendigung der antibiotischen Therapie noch erhöhten CRP-Werte lagen im Mittelwert bei 14,43 mg/l (Standardabweichung $SD \pm 2,90$). Der höchste Wert lag bei 19,4 mg/l, der niedrigste bei 11,3 mg/l. Bei einem Patienten fiel der CRP-Wert innerhalb von 12 Stunden nach Beendigung der antibiotischen Therapie unterhalb der von Obladen et al. vorgeschlagenen Schwelle von 10 mg/l. [83] Bei 4 Patienten konnten in den Kontrollen nach einem Tag CRP-Werte unter 10 mg/l nachgewiesen werden, bei 3 weiteren Patienten nach 2 Tagen. Bei 3 Patienten erfolgte keine weitere Kontrolle der CRP-Werte. Diese lagen bei der Beendigung der antibiotischen Therapie bei 18,2 mg/l, 13,8 mg/l und 12,1 mg/l. Weshalb sich bei diesen 11 Patienten nicht an die festgelegte Behandlungsrichtlinie gehalten wurde, ließ sich retrospektiv nicht eruieren.

Keiner der Patienten, der zu Therapieende noch eine CRP-Erhöhung zeigte, wurde innerhalb von 28 Tagen erneut aufgrund einer Neugeboreneninfektion behandelt.

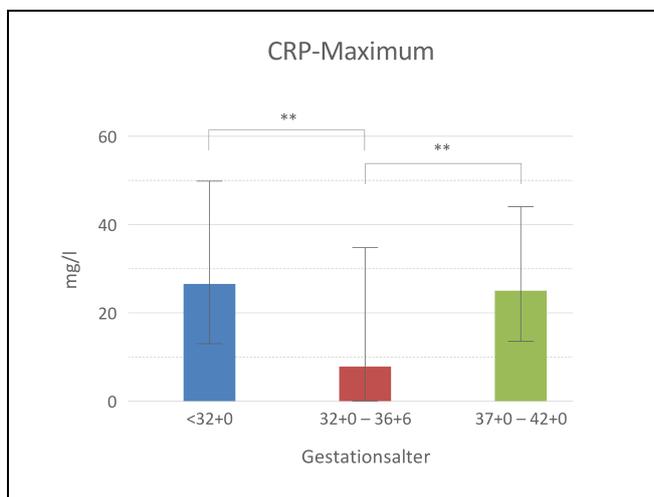


Abbildung 30- CRP-Maximum im Verlauf der Therapie der Neugeboreneninfektion.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurde jeweils der Median mit dem Interquartil Range dargestellt.

Die maximale CRP-Konzentration betrug bei den Frühgeborenen im Median 26,57 mg/l (IQR 13,00 – 49,87), bei den moderat Frühgeborenen 8,7 mg/l (IQR 0,00 – 34,83) und

bei den Reifgeborenen 25,00 mg/l (IQR 13,60 – 44,10). Die maximale, im Verlauf der Neugeboreneninfektion erreichte CRP-Konzentration unterschied sich bei den moderat Frühgeborenen statistisch signifikant von denen der Früh- und Reifgeborenen ($p < 0,01$). Zum einfacheren Verständnis wird (wie bereits in Abschnitt 2.3.4 erwähnt) die Zeit zwischen dem Beginn der antibiotischen Therapie und dem Erreichen des CRP-Maximums im Folgenden als Anbehandlungsdauer definiert, die Zeit zwischen dem Erreichen des CRP-Maximums und dem Ende der antibiotischen Therapie als Ausbehandlungsdauer.

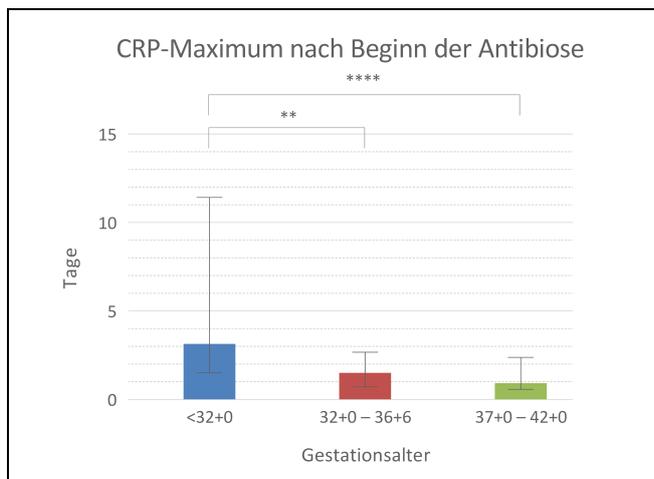


Abbildung 31- Zeitpunkt des CRP-Maximums in Stunden nach Beginn der antibiotischen Therapie.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurden jeweils der Median mit dem Interquartil Range dargestellt.

Der Zeitpunkt nach Beginn der antibiotischen Therapie, zu dem die maximale CRP-Konzentration erreicht wurde (Anbehandlungsdauer), betrug bei den Frühgeborenen im Median 3,15 Tage (IQR 1,50 – 11,43), bei den moderat Frühgeborenen 1,50 Tage (IQR 0,71 – 2,68) und bei den Reifgeborenen 0,92 Tage (IQR 0,58 – 2,38). Im Vergleich der Frühgeborenen mit den moderat Frühgeborenen betrug das Signifikanzniveau $p < 0,01$, im Vergleich der Frühgeborenen zu den Reifgeborenen $p < 0,0001$.

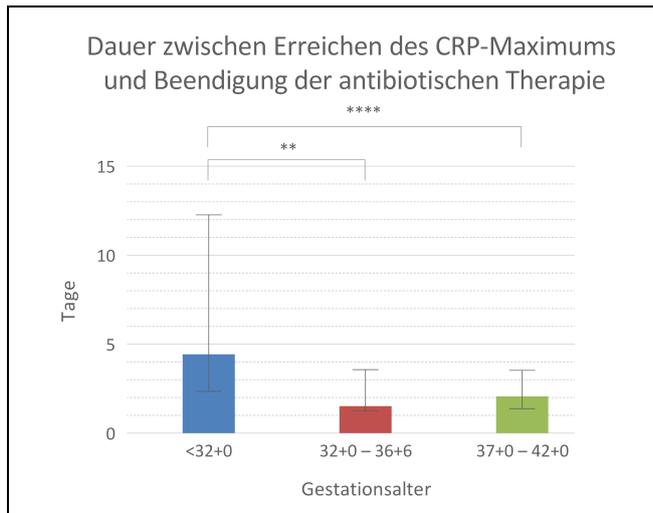


Abbildung 32- Dauer zwischen Erreichen des CRP-Maximums und Beendigung der antibiotischen Therapie.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurden jeweils der Median mit dem Interquartil Range dargestellt.

Die Dauer der antibiotischen Therapie zwischen Erreichen des CRP-Maximums und dem Ende der antibiotischen Therapie (Ausbehandlungsdauer) betrug bei Frühgeborenen im Median 4,44 Tage (IQR 2,35 – 12,28), bei moderat Frühgeborenen 1,52 Tage (IQR 1,25 – 3,57) und bei Reifgeborenen 2,08 Tage (IQR 1,38 – 3,54). Im Vergleich der Gruppe der Frühgeborenen mit den Gruppen der moderat Frühgeborenen und der Reifgeborenen bestand ein signifikanter Unterschied (Signifikanzniveau zwischen Frühgeborenen und moderat Frühgeborenen: $p < 0,01$; Signifikanzniveau zwischen Frühgeborenen und Reifgeborenen: $p < 0,0001$).

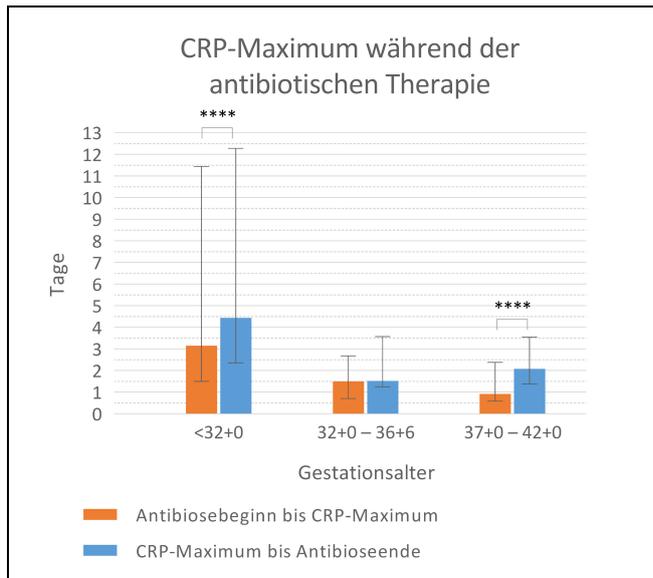


Abbildung 33- CRP-Maximum während der antibiotischen Therapie.

Die Dauer zwischen Beginn der antibiotischen Therapie und Erreichen des CRP-Maximums wurde Orange dargestellt. Die Dauer zwischen CRP-Maximum und Beendigung der antibiotischen Therapie wurde Blau dargestellt. Es wurden zur Wahrung der Übersicht nur die Signifikanzen in den einzelnen Gruppen dargestellt.

Innerhalb der Gruppen bestand für die Gruppe der Frühgeborenen sowie für die Patientengruppe der Reifgeborenen im Rahmen der Neugeboreneninfektion eine statistische Signifikanz zwischen der Anbehandlungsdauer und der Ausbehandlungsdauer. Die Signifikanz betrug jeweils ein Niveau von $p < 0,0001$. In der Gruppe der moderat Frühgeborenen zeigte sich keine Signifikanz zwischen Anbehandlungs- und Ausbehandlungsdauer.

| Zeiträume des CRP-Maximums | Frühgeborene (<32+0) | moderat Frühgeborene (32+0 – 36+6) | Reifgeborene (37+0 – 42+0) |
|---|---------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| Anbehandlungsdauer | 3,15 (1,50 – 11,43) | 1,50 (0,71 – 2,68) | 0,92 (0,58 – 2,38) |
| Ausbehandlungsdauer | 4,44 (2,35 – 12,28) | 1,52 (1,25 – 3,57) | 2,08 (1,38 – 3,54) |
| Summe Ausbehandlungsdauer abzüglich Anbehandlungsdauer | 0,960 (-2,753 – 4,753) | 0,500 (-0,710 – 1,483) | 1,000 (-0,170 – 2,670) |

Tabelle 7- Zeiträume des CRP-Maximums im Rahmen der Therapie bei Neugeboreneninfektion.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurde jeweils der Median mit dem Interquartil Range (in Tagen) dargestellt.

In der Summe der Ausbehandlungsdauer abzüglich Anbehandlungsdauer zeigte sich für die Gruppe der Frühgeborenen eine längere Dauer von im Median 0,960 Tagen

(IQR -2,753 – 4,753). Bei den moderat Frühgeborenen betrug diese Dauer im Median 0,500 Tage (IQR -0,710 – 1,483) und bei den Reifgeborenen 1,000 Tage (IQR -0,170 – 2,670). Eine statistische Signifikanz im Vergleich der einzelnen Gruppen konnte hier nicht festgestellt werden.

3.5 Erregernachweis der Neugeboreneninfektion

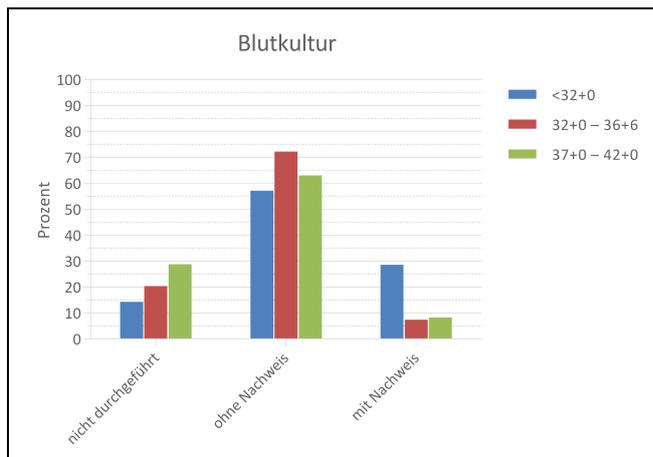


Abbildung 34- Ergebnisse der Blutkultur bei Neugeboreneninfektion.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurden jeweils die Ergebnisse in Prozent dargestellt.

Bei Frühgeborenen wurde am seltensten im Rahmen der Neugeboreneninfektion keine Blutkultur abgenommen (14,3 %). Die moderat Frühgeborenen fanden sich mit 20,4 % ohne Abnahme einer Blutkultur an zweiter Stelle. Bei 28,8 % der Reifgeborenen wurde keine Blutkultur abgenommen. Die Gründe dafür sind in den zugrunde liegenden Patientenakten nicht dokumentiert. Dieser hohe Prozentsatz mag unter anderem im retrospektiven Ansatz der Untersuchung begründet liegen und steht nicht in Übereinstimmung mit den zu diesem Zeitpunkt gültigen klinikinternen Handlungsrichtlinien.

Von den durchgeführten Blutkulturen wurde bei den Frühgeborenen mit 28,6 % am häufigsten ein Keim nachgewiesen, gefolgt von den Reifgeborenen. Bei den Reifgeborenen gelang bei 8,2 % ein Keimnachweis im Blut und bei den moderat Frühgeborenen bei 7,4 %. Bei abgenommener Blutkultur, in der aber kein Keim nachgewiesen werden konnte, lagen die moderat Frühgeborenen mit 72,2% an der

Spitze, gefolgt von den Reifgeborenen mit 63,0 %. Bei 57,1 % der Frühgeborenen wurde eine Blutkultur abgenommen, aber kein Keim nachgewiesen.

| <i>Keimnachweis in Blutkulturen</i> | <i>Frühgeborene <32+0</i> | <i>moderat Frühgeborene 32+0 – 36+6</i> | <i>Reifgeborene 37+0 – 42+0</i> |
|--|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| <i>Acinetobacter baylyi</i> | 0 | 1 | 0 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 0 | 0 | 1 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 2 | 1 | 0 |
| <i>hämolysierende Streptokokken Gruppe B</i> | 0 | 0 | 3 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 0 | 0 | 1 |
| <i>Koagulase neg. Staphylokokken</i> | 10 | 1 | 8 |
| <i>Mikrokokken</i> | 0 | 0 | 1 |
| <i>Sarcina</i> | 0 | 0 | 1 |
| <i>Serratia liquefaciens</i> | 0 | 1 | 0 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 | 0 | 0 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 0 | 0 | 1 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 0 | 0 | 1 |
| <i>vergrünende Streptokokken</i> | 0 | 0 | 1 |

Tabelle 8- Keimnachweis in Blutkulturen bei Neugeboreneninfektion.

Es wurden jeweils die absoluten Zahlen der Nachweise dargestellt.

Bei dem Nachweis einzelner Keime zeigte sich bei den Reifgeborenen die größte Diversität. Den größten Anteil bildeten Koagulase-negative Staphylokokken, gefolgt von hämolysierenden Streptokokken der Gruppe B.

Bei den Frühgeborenen machten ebenfalls Koagulase-negative Staphylokokken die höchste Rate aus. Hier wurde bei 2 Patienten *Enterococcus faecium* und bei einem Patienten *Staphylococcus aureus* nachgewiesen.

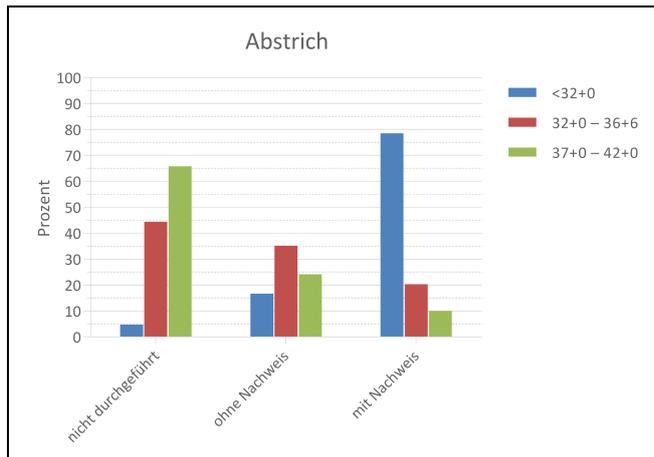


Abbildung 35- Ergebnisse des Abstrichs bei Neugeboreneninfektion

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurden jeweils die Ergebnisse in Prozent dargestellt.

Gemäß der mündlichen Behandlungsrichtlinie erfolgte die Abnahme eines Abstriches als Screeningmaßnahme vorrangig der Detektion multiresistenter Erreger und Evaluation der kindlichen Keimbesiedelung. Die Abnahme erfolgte ausschließlich bei Aufnahme der Patienten in die Klinik und nicht bei später auftretendem Infektionsverdacht.

Bei lediglich 4,8 % der Frühgeborenen wurde kein Abstrich durchgeführt. Bei den moderat Frühgeborenen betrug die Anzahl der Patienten, bei denen kein Abstrich durchgeführt wurde, 44,4 % und bei den Reifgeborenen 65,8 %. Mit Abstand am häufigsten wurde bei den Frühgeborenen ein Keim im Abstrich nachgewiesen (78,6 %). Am zweithäufigsten gelang ein Keimnachweis bei den moderat Frühgeborenen mit noch 20,4 %, gefolgt von den Reifgeborenen, bei welchen noch in 10,1 % der Fälle ein Keim nachgewiesen wurde. Die Gruppe der Patienten, bei denen am häufigsten ein Abstrich ohne Nachweis erfolgte, waren die moderat Frühgeborenen mit 35,2 %, gefolgt von den Reifgeborenen mit 24,2 %. Bei 14,3 % der Frühgeborenen wurde ein Abstrich durchgeführt, jedoch kein Keim nachgewiesen.

| <i>Keimnachweis in Abstrichen</i> | <i>Frühgeborene <32+0</i> | <i>moderat Frühgeborene 32+0 – 36+6</i> | <i>Reifgeborene 37+0 – 42+0</i> |
|--|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| <i>Bacillus cereus</i> | 2 | 1 | 0 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 1 | 0 | 0 |
| <i>E. coli</i> | 13 | 4 | 7 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 1 | 0 | 0 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 5 | 0 | 0 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 6 | 1 | 1 |
| <i>hämolysierende Streptokokken Gruppe B</i> | 0 | 0 | 2 |
| <i>hämolysierende Streptokokken Gruppe C</i> | 0 | 0 | 1 |
| <i>Hafnia alvei</i> | 1 | 0 | 0 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 1 | 0 | 1 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 3 | 5 | 1 |
| <i>Koagulase-negative Staphylokokken</i> | 8 | 0 | 1 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1 | 0 | 0 |
| <i>Serratia liquefaciens</i> | 0 | 1 | 0 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 12 | 1 | 6 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 0 | 0 | 1 |
| <i>vergrünende Streptokokken</i> | 0 | 1 | 3 |

Tabelle 9- Keimnachweis in Abstrichen bei Neugeboreneninfektion.

Es wurden jeweils die absoluten Zahlen der Nachweise dargestellt.

Am häufigsten wurden bei Früh- und Reifgeborenen *E. coli* und *Staphylococcus* (*Staph.*) *aureus* im Abstrich nachgewiesen. Bei den moderat Frühgeborenen wurde im Abstrich am häufigsten *Klebsiella pneumoniae*, gefolgt von *E. coli* nachgewiesen.

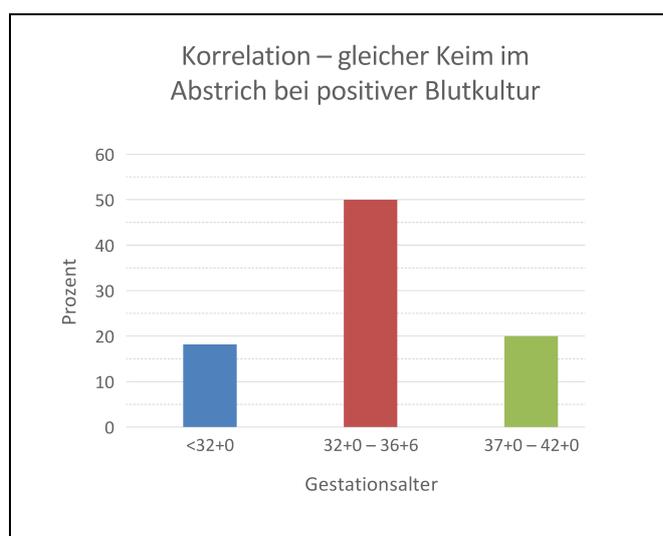


Abbildung 36- Korrelation- gleicher Keim im Abstrich bei positiver Blutkultur.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurden jeweils die Ergebnisse in Prozent dargestellt.

Bei 11 von 42 Frühgeborenen, bei 4 von 54 moderat Frühgeborenen und bei 5 von 219 Reifgeborenen wurden sowohl ein Keim in der Blutkultur nachgewiesen als auch ein Abstrich durchgeführt. Bei 2 dieser Frühgeborenen (18,2 %), 2 dieser moderat Frühgeborenen (50,0 %) und bei einem (20,0 %) dieser Reifgeborenen wurde im Abstrich der gleiche Keim wie in der positiven Blutkultur nachgewiesen.

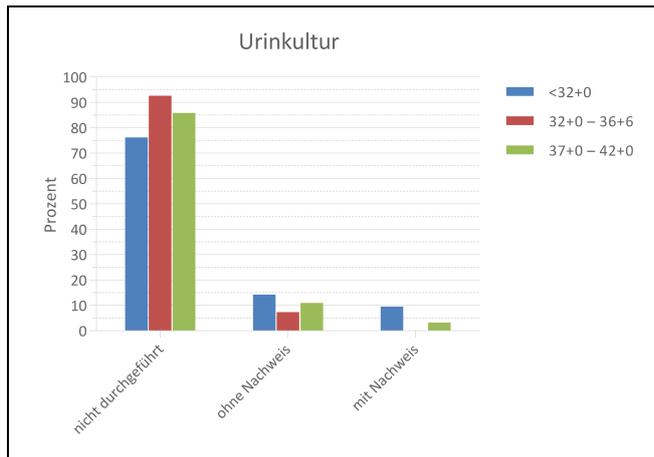


Abbildung 37- Ergebnisse der Urinkultur bei Neugeboreneninfektion.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurden jeweils die Ergebnisse in Prozent dargestellt.

Eine Urinkultur wurde im Rahmen der Therapie der Neugeboreneninfektion am Standort Gießen nur selten durchgeführt (Frühgeborene: 10 von 42; moderat Frühgeborene: 4 von 54; Reifgeborene: 31 von 219). Bei 76,2 % der Frühgeborenen, 92,6 % der moderat Frühgeborenen und 85,85 % der Reifgeborenen wurde die Abnahme einer Urinkultur nicht durchgeführt. Ein Keimnachweis gelang bei 9,5 % der Frühgeborenen und bei 3,2 % der Reifgeborenen. Bei den moderat Frühgeborenen wurde kein Keim nachgewiesen. Eine Abnahme einer Urinkultur ohne Keimnachweis wurde bei 14,3 % der Frühgeborenen, bei 7,4 % der moderat Frühgeborenen und bei 11,0 % der Reifgeborenen durchgeführt.

| <i>Keimnachweis in Urinkulturen</i> | <i>Frühgeborene</i> <i><32+0</i> | <i>Moderat Frühgeborene</i> <i>32+0 – 36+6</i> | <i>Reifgeborene</i> <i>37+0 – 42+0</i> |
|-------------------------------------|--|---|---|
| <i>E.coli</i> | 1 | 0 | 3 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 4 | 0 | 2 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 0 | 0 | 1 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0 | 0 | 1 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 | 0 | 0 |

Tabelle 10- Keimnachweis in Urinkulturen bei Neugeboreneninfektion.

Es wurden jeweils die absoluten Zahlen der Nachweise dargestellt.

Bei den Frühgeborenen wurde in Urinkulturen am häufigsten *Enterococcus faecalis* nachgewiesen. Dies war der zweithäufigste Keim bei Reifgeborenen. Bei Reifgeborenen wurde am häufigsten in Urinkulturen *E. coli* nachgewiesen. Ein Keimnachweis in Urinkulturen gelang bei moderat Frühgeborenen nicht. Eine Korrelation der Keimnachweise aus der Blut- und Urinkultur gab es in einem der Fälle in der Gruppe der Frühgeborenen. Bei einem Patienten konnte ein *Staphylococcus aureus* sowohl in der Blutkultur als auch in der Urinkultur nachgewiesen werden.

Bei den untersuchten Patienten wurde in keiner Gruppe ein Keim in einer Liquorkultur nachgewiesen. Es muss hier darauf verwiesen werden, dass im Studiendesign Patienten, bei denen die Diagnose einer Meningitis gestellt wurde, aus der Studie ausgeschlossen worden waren (siehe hierzu Kapitel 2.2.3 Diagnoseerfassung).

3.6 Blutentnahmen bei Neugeboreneninfektion

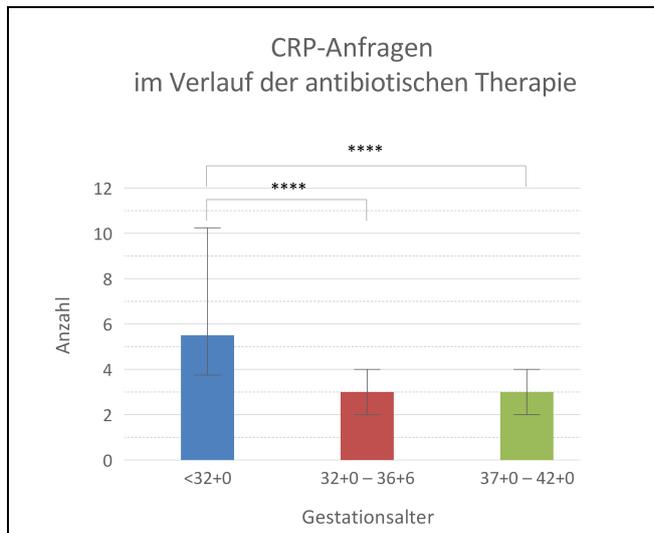


Abbildung 38- CRP-Anfragen im Verlauf der antibiotischen Therapie.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurden jeweils der Median mit dem Interquartil Range der CRP-Anfragen geteilt durch die Anzahl der Aufenthaltstage dargestellt.

Um Rückschlüsse auf die Blutentnahmen im Rahmen der Neugeboreneninfektion ziehen zu können, wurden die Anzahl der CRP-Anfragen eines einzelnen Patienten während der antibiotischen Therapie ausgewertet. (vgl. Abschnitt 2.3.4) In der Gruppe der Frühgeborenen lag die Anzahl der CRP-Anfragen im Median bei 5,50 (IQR 3,75 – 10,25). In den Gruppen der moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen wurden signifikant weniger CRP-Anfragen im Rahmen der Neugeboreneninfektion durchgeführt (Signifikanzniveau in beiden Vergleichen $p < 0,0001$). Die CRP-Anfragen in der Gruppe der moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen waren im Median identisch bei ebenfalls gleichem Interquartil Range (Median: 3,00 IQR 2,00 – 4,00).

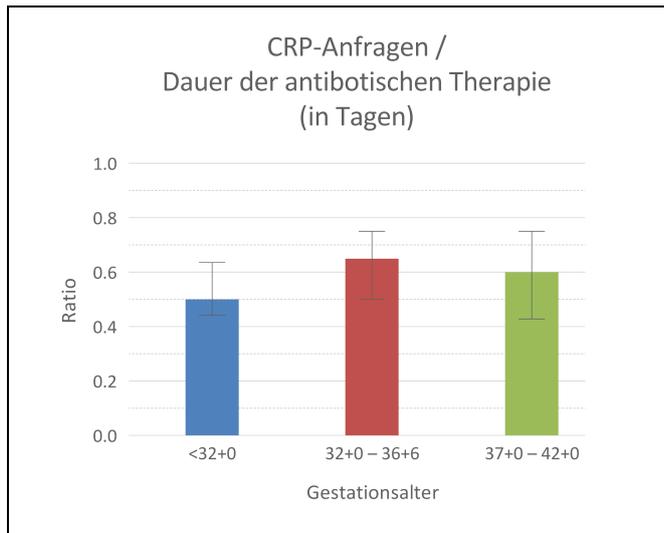


Abbildung 39- CRP-Anfragen / Dauer der antibiotischen Therapie (in Tagen) bei Neugeboreneninfektion.

Frühgeborene wurden Blau dargestellt, moderat Frühgeborene Rot und Reifgeborene Grün. Es wurden jeweils der Median mit dem Interquartil Range der CRP-Anfragen geteilt durch die Anzahl der Aufenthaltstage dargestellt.

Um Rückschlüsse auf die Anzahl der Blutentnahmen pro Tag während der antibiotischen Therapie ziehen zu können, wurden jeweils die Anzahl der CRP-Anfragen eines einzelnen Patienten während der antibiotischen Therapie durch die Summe der Tage geteilt, während derer der Patient eine antibiotische Therapie erhalten hatte. Mit im Median 0,500 CRP-Anfragen pro Tag antibiotischer Therapie (CRP-Anfragen / Dauer der antibiotischen Therapie (in Tagen)) (IQR 0,442 – 0,636) wurden bei den Frühgeborenen die wenigsten CRP-Anfragen pro Tag gestellt. An zweiter Stelle standen die Reifgeborenen mit im Median 0,600 CRP-Anfragen pro Tag antibiotischer Therapie (IQR 0,429 – 0,750). Die meisten CRP-Anfragen wurden bei moderat Frühgeborenen, mit im Median 0,650 CRP-Anfragen pro Tag antibiotischer Therapie (IQR 0,500 – 0,750) gestellt. Im Vergleich der Gruppen ergab sich in der statistischen Auswertung keine Signifikanz.

4

DISKUSSION

Neugeboreneninfektionen sind schwerwiegende Erkrankungen und in der Neugeborenenperiode einer der häufigsten Gründe für eine Hospitalisation und systemische Antibiotikagabe. [38, 127] Um die mit einer Antibiotikatherapie einhergehenden Risiken zu minimieren, ist es sinnvoll, die Therapiedauer möglichst kurz zu halten. [61, 64] In der ab 2006 bis 2011 gültigen AWMF-Leitlinie zur Behandlung einer Neugeboreneninfektion wird eine antibiotische Therapiedauer von mindestens 5 Tagen empfohlen. [97]

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine CRP-gesteuerte Beendigung der antibiotischen Therapie die Dauer der antibiotischen Therapie auf einen Median von 3,00 Tagen (IQR 2,00 – 5,50) für moderat Frühgeborene und auf einen Median von 4,00 Tagen (IQR 2,00 – 5,00) für Reifgeborene bei einer erfolgreichen Behandlungsrate von 98,7 % reduziert werden konnte. Keiner der 4 Patienten (1,3 %), die innerhalb von 28 Tagen erneut aufgrund einer Neugeboreneninfektion antibiotisch behandelt werden mussten, hatte am Ende der ersten Therapie einen positiven CRP-Wert >10 mg/l. [83] Alle 4 Patienten waren Reifgeborene.

Bei dieser Auswertung handelt es sich aktuell um die einzige Studie, die eine CRP-gesteuerte Beendigung der antibiotischen Therapie bei Neugeboreneninfektion retrospektiv untersucht hat. Zur Literaturrecherche wurde eine PubMed-Suche unter Verwendung folgender Schlüsselwörter im Titel durchgeführt (Datum des Zugriffs: 20. Oktober 2016):

- „Neonatal“, „Sepsis“, „CRP“
- „Newborn“, „Sepsis“, „CRP“
- „Early Onset Sepsis“, „CRP“
- „Late Onset Sepsis“, „CRP“
- „Neonatal“, „Sepsis“, „C reactive Protein“
- „Newborn“, „Sepsis“, „C reactive Protein“
- „Early Onset“, „Sepsis“, „C reactive Protein“

4.1 Patientenkollektiv

Von den 315 in die Studie eingeschlossenen Patienten, 42 Frühgeborene, 54 moderat Frühgeborene und 219 Reifgeborene wurde bei 28,6 % der Frühgeborenen, bei 7,4 % der moderat Frühgeborenen und bei 8,2 % der Reifgeborenen ein Keim im Blut nachgewiesen. Bei 71,4 % der Frühgeborenen, 92,6 % der moderat Frühgeborenen und 91,8 % der Reifgeborenen wurde die Diagnose einer klinischen Sepsis gestellt. (Siehe hierzu Abschnitt 1.2)

Vergleicht man die Rate an positiven Blutkulturen mit der Literatur, findet man für industrialisierte Staaten ähnliche Zahlen. [55, 104, 116, 118]

Die Definition, ab welchem Zeitpunkt zwischen einer Early-onset-Sepsis und einer Late-onset-Sepsis unterschieden wird, wird in der Literatur unterschiedlich definiert. [31, 44, 117] Aus diesem Grund wurde beim Design dieser Auswertung bewusst auf eine Gruppeneinteilung in Early-onset-Sepsis und Late-onset-Sepsis verzichtet. Es erfolgte jedoch eine retrospektive Auswertung über die in den Arztbriefen genannten Gründe der antibiotischen Therapie:

Die Early-onset-Sepsis war mit 31,0 % bei den Frühgeborenen, 68,5 % bei den moderat Frühgeborenen und 63,9 % bei den Reifgeborenen am häufigsten vertreten. Eine Late-onset-Sepsis war bei 26,2 % der Frühgeborenen, bei 3,7 % der moderat Frühgeborenen und bei 13,2 % der Reifgeborenen laut Arztbrief der Grund für eine antibiotische Therapie. Vergleicht man diese Zahlen mit der Auswertung zum Abstand zwischen Geburt und Auftreten klinischer Symptome, die zur Behandlung führten, fallen Unterschiede auf. Der Abstand zwischen Geburt und dem Beginn klinischer Symptome lag in allen 3 Gruppen im Median bei 0,0 Tagen mit jeweils unterschiedlicher Streubreite (Frühgeborene IQR 0,0 – 8,5 Tage, moderat Frühgeborene IQR 0,0 – 0,0 Tage, Reifgeborene IQR 0,0 – 2,0 Tage).

Angesichts dieser Ergebnisse erscheint die bisher häufig verwendete Unterteilung in Early-onset-Sepsis und Late-onset-Sepsis nicht sinnvoll. Ursprünglich wurde diese Unterscheidung verwendet, um auf die unterschiedlichen Übertragungswege und damit einhergehenden potenziellen Sepsiserreger hinzuweisen. [29] Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisse und die uneinheitliche Definition der Zeitpunkte in der Literatur bezüglich des Abstandes zwischen Geburt und dem Auftreten von Symptomen deuten jedoch an, dass diese Einteilung problematisch ist. Im Bereich der Neonatologie scheint

diesbezüglich eine Unterscheidung in perinatal erworbene Sepsis und nosokomial erworbene Sepsis sinnvoller.

4.2 Klinisches Bild der Neugeboreneninfektion

Lutsar et al. beschrieben in einer Studie mit 108 an einer Neugeboreneninfektion erkrankten Patienten, dass 69 % 3 und mehr klinische Symptome, 35 % 4 und mehr klinische Symptome und 19 % 5 und mehr klinische Symptome zeigten. [69] Im hier untersuchten Kollektiv zeigten die moderat Frühgeborenen signifikant mehr klinische Symptome als Reifgeborene ($p < 0,0001$). Der Median betrug bei den Frühgeborenen 5,0 Symptome (IQR 3,0 – 5,0), bei den moderat Frühgeborenen 4,0 Symptome (IQR 2,0 – 4,0) und bei den Reifgeborenen 2,0 Symptome (IQR 1,0 – 3,0). Ein möglicher Einflussfaktor, der unter Umständen zur Verzerrung dieser Ergebnisse beigetragen haben könnte, ist das Monitoring: Im Bereich der Neonatologie Gießen werden Frühgeborene standardmäßig kontinuierlich per Monitor überwacht und es fallen Symptome, die Anzeichen einer Neugeboreneninfektion sein könnten, dementsprechend schnell auf. Diese Überwachung wird bei Reifgeborenen routinemäßig nicht angewendet.

In Übereinstimmung mit anderen Erhebungen sind auch in dieser Auswertung die Atmung betreffende Symptome am häufigsten. [8, 67, 69] Während es in dieser Studie bei Frühgeborenen häufiger zu Apnoen und Sättigungsabfällen kam, so konnten bei den moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen häufiger respiratorische Symptome festgestellt werden.

An dritter Stelle stand in allen Altersgruppen im Rahmen der Neugeboreneninfektion, als Vertreterin der Symptomgruppe allgemeiner Symptome, die Trinkschwäche. Das Symptom der Trinkschwäche trat desto seltener auf, je reifer die Kinder bei Geburt waren. Eine Trinkschwäche wurde bei 73,8 % der Frühgeborenen, bei 64,8 % der moderat Frühgeborenen und bei lediglich 27,4 % der Reifgeborenen beobachtet. Eine Tendenz, dass die Häufigkeiten, mit denen klinische Symptome im Rahmen einer Neugeboreneninfektion präsentiert werden, mit steigendem Gestationsalter abnehmen, lässt sich auch beim Vergleich einzelner Studien in der Literatur feststellen.

| <i>Autor</i> | <i>Gestationsalter</i> | <i>Anzahl untersuchter Patienten</i> | <i>Häufigkeit einer Trinkschwäche bei Neugeboreneninfektion</i> |
|---------------------------------|---|--------------------------------------|---|
| <i>Lim et al. (2012)[67]</i> | <i>27,8 Wochen (SD ± 2,7) (Mittelwert + SD)</i> | <i>158</i> | <i>48,7 %</i> |
| <i>Lutsar et al. (2014)[69]</i> | <i>29 Wochen (IQR 26,9 – 33,6) (Median + IQR)</i> | <i>108</i> | <i>36 %</i> |
| <i>Bekhof et al. (2013)[8]</i> | <i>29+6 Wochen (SD ± 2 + 1) (Mittelwert + SD)</i> | <i>187</i> | <i>14,4 %</i> |

Tabelle 11- Häufigkeit des Symptoms Trinkschwäche bei Neugeboreneninfektion in der Literatur.

Es wurden jeweils der Autor und das Jahr der Veröffentlichung angegeben. In der zweiten Spalte findet sich das Gestationsalter. An dritter Stelle stehen die, in die Studie eingeschlossenen Patienten. In der vierten Spalte stehen die Häufigkeiten, mit denen eine Trinkschwäche auftrat.

Am Beispiel des Symptoms Trinkschwäche nimmt im Vergleich einzelner Autoren die Häufigkeit von unreiferen Kindern (48,7 %) zu reiferen Kindern (14,4 %) deutlich ab. [8, 67, 69]

Weiterhin lässt sich eine ungleiche Verteilung der Symptommhäufigkeiten in den einzelnen Gruppen dieser Studie beobachten.

Patienten jüngeren Gestationsalters zeigten einige wenige Symptome mit jeweils sehr großer Häufigkeit, Patienten reiferen Gestationsalters präsentierten zunehmend unterschiedliche Symptome bei gleichzeitig geringerer Häufigkeit einzelner Symptome. Bei den Frühgeborenen traten Apnoen und Sättigungsabfälle mit über 95 % auf. Hypoglykämien, Petechien oder eine Hyperthermie wurden in dieser Gruppe gar nicht beobachtet.

Bei den moderat Frühgeborenen traten am häufigsten mit über 77 % respiratorische Symptome auf. Einzig Tachykardien waren in dieser Gruppe überhaupt nicht vertreten. Bei den Reifgeborenen wurden lediglich bei über 51 % respiratorische Symptome als häufigstes Symptom beobachtet. In dieser Gruppe konnten jedoch alle erfassten Symptome, wenn auch mit teilweise unter 5 %, beobachtet werden.

Als Fazit bei Betrachtung der klinischen Symptome deutet sich in diesem untersuchten Kollektiv an, dass in Abhängigkeit des Gestationsalters das klinische Erkennen einer Neugeboreneninfektion zunehmend schwieriger wird, da Neugeborene mit einem höheren Gestationsalter zum einen weniger klinische Symptome präsentieren, zum anderen die Bandbreite an gezeigten klinischen Symptomen divergenter ist und die einzelnen Symptome mit geringerer Häufigkeit auftreten.

4.3 Antibiotische Therapie

Bei moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen war, nach Erfassung aus den Arztbriefen, mit über 60 % eine Early-onset-Sepsis der häufigste Grund einer antibiotischen Therapie. Dieses Ergebnis lässt sich über die retrospektive Auswertung der verwendeten Antibioseschemata sowie der Erfassung der Patienten, die bis zu 2 Antibiotika im Rahmen der Therapie erhielten, validieren. Moderat Frühgeborene wurden mit über 69 % mit einem primären Antibioseschema, bestehend aus Ampicillin und Gentamycin, behandelt, Reifgeborene mit über 78 %. In der Gruppe der moderat Frühgeborenen erhielten 75,9 % bis zu 2 Antibiotika im Rahmen der Therapie, in der Gruppe der Reifgeborenen 84,5 % der Patienten. Bei der Erfassung der gegebenen einzelnen Antibiotika wurden über 90 % der moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen mit Gentamycin bzw. über 80 % mit Ampicillin behandelt. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Dauer der antibiotischen Therapie, so lässt sich der Schluss ziehen, dass moderat Frühgeborene und Reifgeborene größtenteils mittels eines primären Antibioseschemas, bestehend aus Ampicillin und Gentamycin, anhand gezeigter Klinik und CRP-Kinetik adäquat nach der Behandlungsrichtlinie im Bereich Neonatologie Gießen behandelt werden konnten.

In dieser Datenanalyse wurden zum einen die Antibioseschemata aufgezeichnet, die Häufigkeiten der einzelnen gegebenen Antibiotika ausgewertet sowie die Summe der Patienten, die bis zu 2 Antibiotika im Rahmen ihrer Therapie erhielten, erfasst. Ein Wechsel der Antibiotika wurde nicht ausgewertet.

Zur Therapie der Neugeboreneninfektion bei Frühgeborenen wurde mit über 69 % am häufigsten ein Antibioseschema verwendet, das weder dem primären Antibioseschema, bestehend aus einer Kombination von Ampicillin und Gentamycin, noch dem sekundären Antibioseschema, bestehend aus einer Kombination von Ceftazidim und Vancomycin, entsprach.

Die Auswertung der einzelnen gegebenen Antibiotika deutet an, dass bei Frühgeborenen häufiger eine Umstellung von einem initialen auf ein sekundäres Behandlungsschema stattgefunden hat. Dies zeigt sich bei der Auswertung der einzelnen gegebenen Antibiotika, die bei den Frühgeborenen ein inhomogenes Bild präsentieren. Am häufigsten wurde eine Therapie mit Vancomycin (81,0 %) durchgeführt. An zweiter Stelle stand Gentamycin (76,2 %), gefolgt von Ceftazidim (73,8 %) und Ampicillin (57,1 %). Auch ist die Rate der Patienten in der Gruppe der Frühgeborenen, die mit bis

zu 2 Antibiotika therapiert wurden, mit 38,1 % im Vergleich zu den Gruppen der moderat Frühgeborenen (75,9 %) und Reifgeborenen (84,5 %) deutlich geringer.

Weitere Indizien, welche diese These belegen würden, könnten im prozentual höchsten Keimnachweis in einer Blutkultur in der Gruppe der Frühgeborenen gefunden werden. Einhergehend mit einem erhaltenen Antibiogramm könnte eine Umstellung der Therapie nötig geworden sein. Diese Umstellung könnte ebenfalls die signifikant längere Dauer der antibiotischen Therapie ($p < 0,0001$) in der Gruppe der Frühgeborenen im Vergleich zu den Gruppen der moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen darstellen.

Die im Vergleich zu den Gruppen der moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen längere Dauer der antibiotischen Therapie könnte auch einen Einfluss auf die Gesamt-Aufenthaltsdauer gehabt haben:

Die Gesamt-Aufenthaltsdauer nahm mit zunehmendem Gestationsalter ab. Während die Aufenthaltsdauer bei Frühgeborenen im Median bei 74,00 Tagen lag (IQR 58,75 – 98,50), betrug sie bei moderat Frühgeborenen 15,00 Tage (IQR 10,00 – 22,0) und bei Reifgeborenen 5,00 Tage (IQR 4,00 – 7,00). In einer von Phibbs et al. durchgeführten Studie mit 264.870 Neugeborenen, welche die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus nach der Geburt untersuchte, konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Gestationsalter die durchschnittliche Aufenthaltsdauer abnimmt. [89]

Bei Frühgeborenen ist, aufgrund ihrer physiologischen Unreife, unabhängig einer möglicherweise vorliegenden Infektion, ein Unterstützungsbedarf im stationären Rahmen notwendig, um die Letalität und Mortalität bis zum Erreichen des Entwicklungsstatus eines Reifgeborenen zu senken. [60]

Unter diesen Gesichtspunkten und der signifikant längeren Dauer der antibiotischen Therapie bei Frühgeborenen lassen sich die verlängerten Aufenthaltsdauern von moderat Frühgeborenen und Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen erklären.

4.4 Das Blutbild im Verlauf der Neugeboreneninfektion

4.4.1 Korpuskuläre Veränderungen des Blutbildes im Verlauf der Neugeboreneninfektion

Bei Betrachtung der Mediane der Leukozyten im Verlauf der Neugeboreneninfektion trat in keiner der beobachteten Gruppen eine Leukozytopenie oder Leukozytose auf. [51] Es ist jedoch zu beobachten, dass bei den Gruppen der moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen eine Tendenz zum Abfall der Leukozyten pro Liter zu Therapieende

bestand. Die gleiche Tendenz zeigte sich bei der prozentualen Auswertung der gemessenen Leukozytosen zu den einzelnen Zeitpunkten. Während bei Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt 24 ± 6 Stunden die prozentualen Häufigkeiten auf annähernd gleich hohem Niveau lagen (moderat Frühgeborene zu Therapiebeginn 10,6 %, nach 24 ± 6 h 11,1 %; Reifgeborene 19,4 % zu Therapiebeginn, 19,0 % nach 24 ± 6 h), fielen die Werte im weiteren Verlauf der Therapie ab (Reifgeborene bei Therapieende 1,8 %; moderat Frühgeborene 0,0 %).

Dieser Abfall lässt sich durch die Rolle der Leukozyten in der Abwehr von Krankheitserregern und den damit einhergehenden Abfall nach Elimination des Erregers erklären. [108]

In der Literatur wurde eine Korrelation zwischen geringem Gestationsalter beziehungsweise Geburtsgewicht und damit einhergehender postnataler Leukozytopenie beschrieben. [84] Dies könnte ein möglicher Grund für den signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) der Leukozytenkonzentrationen zu Therapiebeginn im Vergleich der Gruppe der Frühgeborenen und der Gruppe der Reifgeborenen darstellen. Weitere Indizien, die diese Theorie belegen, finden sich in der Auswertung der prozentualen Häufigkeiten, mit denen eine Leukozytopenie zu den einzelnen Zeitpunkten gemessen wurde. Einzig in der Gruppe der Frühgeborenen traten über den gesamten Therapieverlauf Leukozytopenien mit einem Maximum von 25,0 % zum Messzeitpunkt nach 24 ± 6 h auf. [51] Erst zu Therapieende konnte in dieser Gruppe keine Leukozytopenie mehr gemessen werden.

Insgesamt wurden in der Gruppe der Frühgeborenen nur wenige Messwerte der Leukozyten/l zu den einzelnen Zeitpunkten erhoben, weshalb auf eine Diskussion des Verlaufs bei geringer Anzahl der vorliegenden Werte verzichtet wird.

Der Median der Leukozyten in der Gruppe der Frühgeborenen betrug zu Behandlungsbeginn 8,9 GIGA/l (IQR 5,45 – 12,70). Bei Therapieende betrug der Median der Leukozyten 13,05 GIGA/l (IQR 10,28 – 18,78).

Unter Umständen kam es zu einer Verzerrung dieser Ergebnisse, da lediglich bei den Frühgeborenen, die im klinischen Bild kränker erschienen, eine erneute Blutentnahme zur Therapiekontrolle durchgeführt worden ist.

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich für die Messung der Leukozyten im Rahmen der Neugeboreneninfektion somit folgendes Fazit ziehen:

Bei moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen konnte im Verlauf der Therapie eine Tendenz zum Abfall der Leukozyten/l gemessen werden. In der Gruppe der Frühgeborenen lagen zum einen nur eine geringe Anzahl an Werten vor, zum anderen

konnte der in der Literatur beschriebene Effekt einer postnatalen Leukozytopenie, welcher mit geringem Geburtsgewicht und niedrigem Gestationsalter assoziiert wurde, beobachtet werden. [84] Dieser Effekt könnte die Verwendung der Leukozyten als Verlaufsparemeter beeinflussen und würde so die in der Literatur beschriebene Limitierung des Wertes im Rahmen einer Neugeboreneninfektion bestätigen. [59]

Bei Betrachtung der stabkernigen sowie segmentkernigen Granulozyten und dem daraus berechneten I/T-Quotient liegen nicht bei allen Patienten Werte vor. Zu Behandlungsbeginn wurden von 24 % der Frühgeborenen, von 48 % der moderat Frühgeborenen und von 45 % der Reifgeborenen Werte erhoben. Im weiteren Therapieverlauf lagen in einzelnen Gruppen teils gar keine Werte mehr vor (Frühgeborene zum Zeitpunkt $36 \text{ h} \pm 6 \text{ h}$), so dass auf eine Diskussion des Verlaufs verzichtet wird.

Beim Vergleich der initialen Werte für den I/T-Quotienten fällt eine sehr große Streubreite auf. Ein I/T-Quotient von $>0,2$ als Hinweis einer Neugeboreneninfektion konnte im Median bei keiner der Gruppen beobachtet werden. [59] Der Median des I/T-Quotienten war bei Frühgeborenen im Vergleich zu den moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen bei Behandlungsbeginn leicht erniedrigt (Frühgeborene 0,047 (IQR 0,033 – 0,062), moderat Frühgeborene 0,075 (IQR 0,031 – 0,157), Reifgeborene 0,069 (IQR 0,036 – 0,169)). Ein Erklärungsversuch ließe sich unter Umständen ebenfalls mit der, mit einem geringen Geburtsgewicht assoziierten Leukopenie und damit einhergehend ebenfalls verminderten Anzahl segmentkerniger und stabkerniger Granulozyten in der Gruppe der Frühgeborenen finden. [51, 59] Die prozentualen Anteile der erhobenen Werte, die zu Behandlungsbeginn über 0,2 lagen, waren in dieser Datenauswertung gering (Frühgeborene: 0 %; moderat Frühgeborene: 19,2 %; Reifgeborene: 23,2 %).

Diese Datenerhebung deutet an, dass sich der I/T-Quotient als Paremeter zum Erkennen einer Neugeboreneninfektion nur bedingt eignet und deckt sich damit mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen. [106]

Bei Betrachtung der gemessenen Thrombozytenkonzentrationen lagen 72,7 % der erhobenen Werte in der Gruppe der Frühgeborenen, 80,9 % der erhobenen Werte in der Gruppe der moderat Frühgeborenen und 88,8 % der Werte in der Gruppe der Reifgeborenen zu Therapiebeginn zwischen 150 und 450 GIGA/l und damit im

Normbereich. [1, 36] Die in der Literatur beschriebene größere Häufigkeit, mit der es im Rahmen einer Neugeboreneninfektion eher zu einer Thrombozytopenie als zu einer Thrombozytose kommen kann, wurde in dieser Datenanalyse ebenfalls beobachtet. [36] Die aufgetretenen Thrombozytopenien erreichten bei Betrachtung der Häufigkeiten ihr Maximum nach 24 ± 6 h in den Gruppen der Frühgeborenen und Reifgeborenen, bzw. nach 36 ± 6 h in der Gruppe der moderat Frühgeborenen und könnten eine mögliche Erklärung für den Abfall der Thrombozytenkonzentrationen im Median nach 24 ± 6 h in allen Gruppen darstellen.

Interessant ist der Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen in dieser Auswertung: Zu Therapiebeginn lagen die Werte auf annähernd gleich hohem Niveau.

Im Therapieverlauf fielen die Werte im Median stärker ab, je geringer das Gestationsalter der einzelnen Gruppen war. Ähnliches ließ sich auch bei den aufgetretenen Thrombozytosen und Thrombozytopenien beobachten. Je geringer das Gestationsalter war, umso häufiger trat eine Thrombozytopenie auf und umso seltener eine Thrombozytose.

Zu Therapieende kehrte sich diese Beobachtung ins Gegenteil um: Im Median lagen die Werte aller Gruppen über dem jeweiligen Ausgangsniveau. Hier konnte ebenfalls eine negative Korrelation der Mediane zwischen Gestationsalter und Anstieg über das Ausgangsniveau festgestellt werden. Es zeigten sich zu Therapieende auch bei der Beobachtung der aufgetretenen Thrombozytosen eine größere Häufigkeit, je niedriger das Gestationsalter war und bei den Thrombozytopenien eine geringere Häufigkeit in Korrelation mit einem niedrigeren Gestationsalter.

Ein möglicher Erklärungsversuch lässt sich durch die in der Literatur beschriebene physiologische postnatale Thrombozytopenie finden: Diese kann bis zu 72 Stunden nach Geburt auftreten und könnte somit einen weiteren Einflussfaktor auf die gemessenen Thrombozytenkonzentrationen, zusätzlich zur Reaktion im Rahmen einer Neugeboreneninfektion, darstellen. [96]

Zusammenfassend kann anhand der Ergebnisse des hier untersuchten Kollektivs in Übereinstimmung mit der Literatur die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Messung der Thrombozytenkonzentration weder als Monitoring noch als Parameter zur Erkennung einer Neugeboreneninfektion geeignet ist. [45, 73]

4.4.2 Reaktive Veränderungen im Blutplasma im Verlauf der Neugeboreneninfektion

Bei zu geringer Anzahl der erhobenen Interleukin-6-Spiegel im Verlauf der Neugeboreneninfektion werden im Folgenden ausschließlich die Interleukin-6-Konzentrationen zu Behandlungsbeginn diskutiert.

Nach Literatur ist ein Interleukin-6-Spiegel größer 30 pg/ml als Hinweis auf eine Neugeboreneninfektion zu interpretieren. [83] Ein IL-6-Spiegel >30 pg/ml lag im Median in der Gruppe der moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen in dieser Studie vor (moderat Frühgeborene: Median 128,50 pg/ml (IQR 16,88 – 320,00); Reifgeborene: Median 30,05 pg/ml (IQR 0,00 – 197,80)). In der Gruppe der Frühgeborenen lagen 26,7 % der erhobenen IL-6-Werte über 30 pg/ml, in der Gruppe der moderat Frühgeborenen 75,0 % und in der Gruppe der Reifgeborenen 50,0 %.

Auffällig sind die niedrigen Werte in der Gruppe der Frühgeborenen, sowie die hohen Werte in der Gruppe der moderat Frühgeborenen.

Ein Anstieg des Interleukin-6-Spiegels auf das bis zu über 1000-Fache ist im Rahmen einer bakteriellen Infektion möglich, jedoch unabhängig von der Schwere der Infektion. [19] Chiesa et al. fanden heraus, dass gesunde Reifgeborene einen signifikant niedrigeren Interleukin-6-Spiegel aufwiesen als Frühgeborene. [21] Dies könnte eine Erklärung für den erhöhten initialen Interleukin-6 Spiegel von moderat Frühgeborenen im Vergleich zur Gruppe der Reifgeborenen darstellen.

Die sehr kurze Halbwertszeit von Interleukin-6 erklärt den niedrigen Median von 10,00 pg/ml (IQR 0,00 – 52,00) in der Gruppe der Frühgeborenen zu Therapiebeginn nur unzureichend. [20, 80, 94]

Folgende Faktoren könnten den niedrigeren initialen Median bei Frühgeborenen, der nach Literatur noch unterhalb der Schwelle zum Verdacht einer Neugeboreneninfektion liegt, erklären: [83]

Es ist gängige Praxis, dass zwischen der 24. und der 34. Schwangerschaftswoche bei drohender Geburt die Indikation zur maternalen intramuskulären Kortikoidgabe besteht. Dies senkt das Risiko des ungeborenen Kindes, ein Respiratory Distress Syndrome, eine intraventrikuläre Hämorrhagie oder eine nekrotisierende Enterokolitis zu entwickeln um 50 %. [113] Schultz et al. wiesen nach, dass die Interleukin-6-Produktion in Monozyten ex vivo unter Dexamethason-Gabe stark reduziert war. Sie konnten weiterhin zeigen, dass diese Reduktion für Frühgeborene sogar noch signifikant stärker ausfiel als für

Reifgeborene (Frühgeborene: Reduktion im Mittelwert um 74 %; Reifgeborene: Reduktion im Mittelwert um 50 %). [100]

Der Median des Gestationsalters für Frühgeborene liegt in dieser Studie bei 28,00 Wochen (IQR 26,75 – 29,00) und bei moderat Frühgeborenen bei 35,00 Wochen (IQR 34,0 – 35,0).

Daten zur pränatalen maternalen Dexamethason-Gabe bei drohender Frühgeburt standen für diese Auswertung nicht zur Verfügung. Es kann jedoch vermutet werden, dass viele Frühgeborene pränatal über die maternale Dexamethason-Gabe steroidexponiert waren. Gleichzeitig wäre der Anteil der Patienten in der Gruppe der moderat Frühgeborenen, die eine pränatale Kortikoidgabe durch ihre Mütter erhalten haben, aufgrund ihres reiferen Gestationsalters geringer. Dies könnte eine mögliche Erklärung des initial niedrigeren Interleukin-6-Spiegels bei Frühgeborenen darstellen, der unterhalb der Schwelle zum Verdacht einer Neugeboreneninfektion lag.

In zukünftigen Studien wäre die Erhebung einer pränatalen Kortikoidgabe sinnvoll, um den genannten Zusammenhang zu bestätigen.

Insgesamt betrachtet konnte die in der Literatur beschriebene hohe Sensitivität von IL-6 im Rahmen einer Neugeboreneninfektion für die Gruppe der moderat Frühgeborenen bestätigt werden, in der Gruppe der Reifgeborenen lag diese nur noch bei 50,0 %. [15, 26, 70, 85, 105]

4.4.2.1 Der CRP-Wert im Verlauf der Neugeboreneninfektion

Ab einem CRP-Wert >10 mg/l, ist dieser, nach Literatur, als Hinweis auf eine Neugeboreneninfektion zu interpretieren. [83]

Während dies für den Median der Gruppe der Reifgeborenen zutrifft, lag der Median in der Gruppe der Frühgeborenen und moderat Frühgeborenen bei 0,00 mg/l (Frühgeborene: Median 0,00 mg/l (IQR 0,00 – 10,31); moderat Frühgeborene: Median 0,00 mg/l (IQR 0,00 – 4,55); Reifgeborene: Median 15,16 mg/l (IQR 0,00 – 32,79)).

In der Gruppe der Reifgeborenen konnte mit 58,9 % (109 von 185 Messwerten) der höchste Anteil positiver CRP-Werte zu Behandlungsbeginn festgestellt werden (Frühgeborene 28,6 % (10 von 35 Messwerten); moderat Frühgeborene 15,6 % (7 von 45 Messwerten)).

Vergleicht man diese Werte mit den klinischen Symptomen, die zu Behandlungsbeginn präsentiert wurden, konnte gezeigt werden, dass Reifgeborene signifikant ($p < 0,0001$)

weniger klinische Symptome präsentierten als Frühgeborene bzw. moderat Frühgeborene. Eine mögliche Erklärung für den erhöhten CRP-Wert zu Behandlungsbeginn in der Gruppe der Reifgeborenen wäre somit, dass bei den Reifgeborenen eine Therapie erst bei Erhöhung des CRP-Wertes und nicht aufgrund der klinischen Präsentation einer Sepsis eingeleitet wurde, da die Symptome in der Gruppe der Reifgeborenen weniger eindeutig und mit größerer Streuung einzelner Symptome vorlagen.

Nach einem Stimulus, wie er beispielsweise im Rahmen einer Neugeboreneninfektion vorliegt, kommt es zu einer Neusynthese und damit zu einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins mit einem Peak nach 24 bis 48 Stunden. [36, 88, 90] Dieser in der Literatur beschriebene Verlauf konnte in dieser Studie anhand der erhobenen Messwerte unter Betrachtung des Verlaufs validiert werden.

Während bei Auswertung des Verlaufs der höchste Wert für Früh- und Reifgeborene nach 24 ± 6 Stunden erreicht wurde, konnte gezeigt werden, dass bei moderat Frühgeborenen das Maximum erst nach 36 ± 6 Stunden erreicht war.

Im weiteren Verlauf der Therapie fiel der CRP-Wert in allen Gruppen kontinuierlich ab. Zu Therapieende lag der Median in allen Gruppen unter 10 mg/l und damit unterhalb der Hinweisgrenze zum Verdacht einer Neugeboreneninfektion. [83]

Eine mögliche Einflussgröße, die zur Verzerrung des Maximums in der Gruppe der moderat Frühgeborenen führen könnte, könnte die geringe Anzahl der erhobenen Messwerte im Verlauf in den einzelnen Patientengruppen darstellen.

Das CRP-Maximum lag in der Gruppe der moderat Frühgeborenen signifikant ($p < 0,01$) niedriger als in den Gruppen der Frühgeborenen und Reifgeborenen. Es lässt sich hier die Vermutung äußern, dass in der Gruppe der moderat Frühgeborenen unter Umständen vermehrt Patienten therapiert wurden, die lediglich aufgrund einer klinischen Symptomatik behandelt wurden, ohne das volle Bild einer Neugeboreneninfektion ausgeprägt zu haben. Diese Vermutung lässt sich durch die im Median kürzeste Therapiedauer in der Gruppe der moderat Frühgeborenen im Vergleich zu den anderen beiden Patientengruppen stützen.

Der in der Literatur genannte Peak des CRP-Wertes nach 24 bis 48 Stunden konnte unter Betrachtung des CRP-Maximums nach Beginn der antibiotischen Therapie für die Gruppe der moderat Frühgeborenen sowie Reifgeborenen bestätigt werden und deckt sich mit dem bereits erwähnten und beschriebenen Verlauf. [36, 88, 90]

In der Gruppe der Frühgeborenen wurde das CRP-Maximum im Median signifikant später erreicht als in der Gruppe der moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen (Frühgeborene im Vergleich zu moderat Frühgeborenen ($p < 0,01$); Frühgeborene im Vergleich zu Reifgeborenen ($p < 0,0001$)). Gleiches konnte für die Dauer zwischen CRP-Maximum und Beendigung der antibiotischen Therapie beobachtet werden. Hier ist die Dauer für die Gruppe der Frühgeborenen im Median ebenfalls signifikant länger als in der Gruppe der moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen (moderat Frühgeborene ($p < 0,01$); Reifgeborene ($p < 0,0001$)). Diese verlängerte Dauer bis zum Erreichen des CRP-Maximums und die ebenfalls längere Zeit bis zum Abfall in der Gruppe der Frühgeborenen deckt sich ebenfalls mit der beobachteten längeren Dauer der antibiotischen Therapie bei Frühgeborenen mit einem Median von 7,00 Tagen (IQR 4,75 – 21,00).

Unter Betrachtung der vielen, teils unterschiedlichen gegebenen Antibiotika in der Gruppe der Frühgeborenen, sowie des häufigeren Nachweises von Keimen in der Blutkultur könnte dies ein weiteres Indiz darstellen, dass sich in der Gruppe der Frühgeborenen eine stärkere Ausprägung der Neugeboreneninfektion mit eventuell höherer Keimlast zeigte als in den Gruppen der moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen. Es zeigt aber auch, dass durch die definierten Messwerte nach 0, 24, 36 und 48 Stunden das CRP-Maximum in der Gruppe der Frühgeborenen zum Teil nicht miterfasst wurde.

Zum einfacheren Verständnis wird die Zeit zwischen dem Beginn der antibiotischen Therapie und dem Erreichen des CRP-Maximums (wie bereits in Abschnitt 2.3.4 erwähnt) als Anbehandlungsdauer definiert, die Zeit zwischen dem Erreichen des CRP-Maximums und dem Ende der antibiotischen Therapie als Ausbehandlungsdauer.

Antibiotika sind Stoffe, die eingesetzt werden, um Bakterien in einem Organismus abzutöten. [2] Bei einer Plasmahalbwertszeit von 19 Stunden ist der CRP-Wert noch erhöht, wenn der eigentliche Stimulus wie beispielsweise Bakterien durch Antibiotika bereits eliminiert ist. [121]

Bei Frühgeborenen und Reifgeborenen konnte beobachtet werden, dass die Anbehandlungsdauer im Vergleich zur Ausbehandlungsdauer signifikant ($p < 0,0001$) kürzer war. Diese Tendenz konnte ebenfalls in der Gruppe der moderat Frühgeborenen beobachtet werden, allerdings zeigte sich hier keine Signifikanz.

Die Differenz aus Ausbehandlungsdauer und Anbehandlungsdauer betrug in der Gruppe der Frühgeborenen im Median 0,960 Tage (-2,753 – 4,753) und in der Gruppe der

Reifgeborenen 1,00 Tage (-0,170 – 2,670). Verglichen mit der zuvor erwähnten Plasmahalbwertszeit des CRP lässt sich die Vermutung äußern, dass die Ausbehandlungsdauer durchschnittlich der Anbehandlungsdauer addiert zur Halbwertszeit des CRP entspricht.

Die von Ehl et al. erhobenen Ergebnisse einer prospektiven Studie zur CRP-gesteuerten Beendigung der antibiotischen Therapie bei Neugeboreneninfektion konnten im hier untersuchten Kollektiv anhand eines größeren Kollektivs bestätigt werden. Während Ehl et al. in die Versuchsgruppe lediglich 42 Patienten mit einem durchschnittlichen Gestationsalter der 38. Schwangerschaftswoche einschlossen, wurden in diesem Kollektiv 219 Reifgeborene mit einem Gestationsalter zwischen der 37+0 SSW und der 42+0 SSW untersucht. [32] Weiterhin ist dies die erste Studie, die eine CRP-gesteuerte Beendigung der antibiotischen Therapie auch bei moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen untersucht. (vgl. Abschnitt 4, Seite 84)

Zusammenfassend lässt sich aus dieser Datenanalyse in Zusammenschau mit der Literatur die Schlussfolgerung ziehen, dass der CRP-Wert als initialer Parameter zum Erkennen einer Neugeboreneninfektion aufgrund seines verzögerten Anstiegs mit einem Peak nach 24 bis 48 Stunden limitiert ist. [36, 88]

Während Ehl et al. in der Kontrollgruppe mit fixer, 5-tägiger Antibiotikatherapie der Neugeboreneninfektion eine erfolgreiche Behandlungsrate von 95,2 % erzielen konnten, lag die erfolgreiche Behandlungsrate in ihrer Vergleichsgruppe mit CRP-gesteuerter Beendigung der antibiotischen Therapie sogar bei 97,4 %. [32]

Couto et al. konnten ebenfalls für eine CRP-gesteuerte Beendigung der antibiotischen Therapie eine höhere erfolgreiche Behandlungsrate (98,6 %) im Vergleich zu einer fixen, mindestens 14-tägigen Therapiedauer (97,6 %) nachweisen. Die von Couto et al. gewählten Einschlusskriterien sind mit denen in dieser vorliegenden Studie teilweise divergent (nur Patienten mit Keimnachweis in einer Blutkultur, Auftreten der Neugeboreneninfektion zwischen der 27. Lebensstunde und dem 28. Lebenstag, antibiotische Therapie bis zu einem CRP-Wert <12 mg/l), weshalb ein Vergleich der Kollektive schwierig ist. [25]

In der hier durchgeführten Studie lag die erfolgreiche Behandlungsrate bei CRP-gesteuerter Beendigung der antibiotischen Therapie bei 98,7 % und damit über denen von Ehl et al. bzw. Couto et al. [25, 32] Aus diesen Daten lässt sich ableiten, dass eine CRP-gesteuerte Beendigung der antibiotischen Therapie sicher zu sein scheint.

Die antibiotische Therapie, welche über eine CRP-Kontrolle gesteuert ist, bietet zusätzlich die Möglichkeit der individuellen Anpassung an die gezeigten unterschiedlichen CRP-Kinetiken in Abhängigkeit des Gestationsalters und ermöglicht insgesamt die Reduktion der Therapiedauer.

4.5 Erregernachweis der Neugeboreneninfektion

In dieser Studie lag die Rate der positiven Blutkulturen bei Neugeboreneninfektionen für moderat Frühgeborene und Reifgeborene auf annähernd gleich hohem Niveau von 7,4 % für moderat Frühgeborene und 8,2 % für Reifgeborene. Eine ähnliche Häufigkeit konnten Tröger et al. mit 9,8 % positiven Blutkulturen bei Neugeboreneninfektionen in einer multizentrischen Studie mit 113 eingeschlossenen Patienten in Deutschland nachweisen. [116]

Die Rate der positiven Blutkulturen bei Frühgeborenen war mit 28,6 % deutlich höher. Verglichen mit den, vom Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) veröffentlichten Daten in Deutschland war die Rate positiver Blutkulturen in dieser Studie jedoch niedriger:

In der deutschlandweiten Erhebung wurden die Daten von 5.283 an Neugeboreneninfektion erkrankter, Frühgeborener Kinder mit einem Geburtsgewicht <1500 g zwischen Januar 2012 und Dezember 2016 erfasst. Dabei konnte bei 47,59 % der Patienten ein Keim in einer Blutkultur nachgewiesen werden. [58]

Die Diversität des Keimspektrums in der Gruppe der Frühgeborenen war trotz dieser relativ hohen Keimnachweisrate für Frühgeborene in dieser Studie sehr gering. In 77 % der positiven Blutkulturen gelang der Nachweis Koagulase-negativer Staphylokokken. Koagulase-negative Staphylokokken sind typische Keime der Haut und Schleimhäute. [7] In der Literatur wurden diese Keime als häufigste Keime im Rahmen einer Late-onset-Sepsis beschrieben. [12, 29, 117]

Betrachtet man den Abstand zwischen Geburt und Beginn der Symptome, so sind alle Gruppen des untersuchten Kollektivs nach Definition der Literatur eigentlich einer Early-onset-Sepsis zuzurechnen. [31, 44, 117] Die größte Streubreite zwischen Geburt und Beginn der Symptome lag in der Gruppe der Frühgeborenen mit einem Median von 0,0 Tagen bei einem Interquartil Range von 0,0 – 8,5 Tagen.

Cohen-Wolkowicz et al. stellten die Theorie auf, dass eine pränatale, maternal verabreichte Antibiose unter Umständen den Keimnachweis bei Neugeborenen im

Rahmen einer Early-onset-Sepsis kaschieren könne und so ursächlich für eine geringere Rate positiver Blutkulturen sei. [23] Eine pränatale, maternale Antibiotikatherapie wurde in dieser Studie nicht erfasst.

In Bezug auf die genannten Stichpunkte (im Vergleich zu den anderen Gruppen größerer Streubreite des Abstandes zwischen Geburt und Symptombeginn bei Frühgeborenen; die nicht erfasste pränatale Antibiose; der prozentual häufigste Nachweis von typischen Keimen einer Late-onset-Sepsis) sollte die Möglichkeit einer Kaschierung der Keimnachweise durch eine eventuell gegebene pränatale, maternale Antibiose bedacht werden.

Choi et al. untersuchten in einer Studie die Korrelation positiver Blutkulturen und durchgeführten Abstrichen. In 3.765 durchgeführten Proben konnten sie dies in 15,6 % der Fälle feststellen. [22] Auf ähnlichem Niveau lagen in dieser Studie die Korrelationen bei 18,2 % in der Gruppe der Frühgeborenen und bei 20 % in der Gruppe der Reifgeborenen. Die in dieser Auswertung erhobenen Daten deuten in Übereinstimmung mit der Literatur an, dass die Durchführung eines Abstriches nur bedingt zur Evaluation und Optimierung einer Therapie bei Neugeboreneninfektion beitragen kann.

4.6 Blutentnahmen bei Neugeboreneninfektion

Um Rückschlüsse auf die Anzahl der Blutentnahmen treffen zu können, wurden zum einen die Anzahl der CRP-Anfragen während der antibiotischen Therapie ausgewertet, zum anderen wurde die Anzahl der CRP-Anfragen während der antibiotischen Therapie durch die Dauer (in Tagen) der antibiotischen Therapie geteilt.

In den Gruppen der moderat Frühgeborenen und Reifgeborenen wurden im Median im Rahmen der Therapie der Neugeboreneninfektion 3,0 Blutentnahmen durchgeführt (IQR 2,0 – 3,0). Es ist davon auszugehen, dass die erste Blutentnahme zu Therapiebeginn durchgeführt wurde, die zweite, um das CRP-Maximum zu erfassen, und die dritte, um die Therapie bei negativem CRP-Wert zu beenden.

In der Gruppe der Frühgeborenen wurden mit einem Median von 5,50 (IQR 3,75 – 10,25) signifikant mehr Blutentnahmen im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen durchgeführt ($p < 0,0001$).

Die erhobenen Daten zeigen, dass die Therapie der Neugeboreneninfektion nach dem Leitsatz des Minimal Handlings durchgeführt wurde: Bei Früh- und Neugeborenen sollten Untersuchungen und Manipulationen des Kindes auf ein Minimum reduziert

werden, um die damit einhergehende Gefahr einer plötzlichen Verschlechterung des Zustandes zu vermeiden. [82] Gleichzeitig steigt mit abnehmendem Gestationsalter die Letalität. [82] Der behandelnde Arzt steht somit vor dem Konflikt, die Untersuchungen, Blutentnahmen und Manipulationen des Kindes einerseits möglichst gering zu halten, andererseits die nötigen Untersuchungen und Blutentnahmen durchzuführen, um eine Therapie optimal zu kontrollieren und zu gewährleisten.

Vergleicht man die höhere Anzahl an Blutentnahmen in der Gruppe der Frühgeborenen mit der durchschnittlichen Anzahl an Blutentnahmen pro Tag (Anzahl der CRP-Anfragen während der Therapie geteilt durch die Dauer der antibiotischen Therapie in Tagen), zeigen sich zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die häufigeren Blutentnahmen in der Gruppe der Frühgeborenen lassen sich somit durch die im Median längere Therapie in dieser Gruppe erklären.

4.7 Limitationen der Studie

Die Limitation dieser Studie ist zum einen die retrospektive Patientenrekrutierung über die Postleitzahl. Es lässt sich nicht feststellen, ob Patienten bei erneuter Episode einer Neugeboreneninfektion eventuell in einem anderen Krankenhaus aufgenommen wurden. Weiterhin lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob es unter den Patienten, die aufgrund ihrer Postleitzahl eingeschlossen wurden, Patienten gab, die bei erneuter Episode einer Neugeboreneninfektion ein anderes Krankenhaus aufgesucht haben.

Eine weitere Limitation stellt die geringe Anzahl positiver Blutkulturen und die teilweise nicht konsequent durchgeführte Abnahme dar. Weiterhin wurde bei 11 Patienten die antibiotische Therapie trotz erhöhtem CRP-Wert über 10 mg/l beendet, jedoch entwickelte keiner der Patienten eine Reinfektion. Ursächlich lässt sich hier die retrospektive Auswertung in Betracht ziehen:

In einer prospektiven Studie mit genau definiertem Studiendesign erfolgt eine stetige Reevaluation des Prozederes und eventuelle Verstöße gegen das Studienprotokoll können vermieden werden. Dies ist bei einer retrospektiven Datenanalyse nicht möglich. Hier fallen eventuelle Probleme im Klinikalltag unter Umständen später auf und können somit zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Bei sehr geringer Anzahl an Patienten, bei denen im Rahmen einer Neugeboreneninfektion ein Keim in einer Blutkultur nachgewiesen werden konnte, war eine weitere Aufteilung der Gruppen in Neugeboreneninfektion mit Keimnachweis

versus (vs.) Neugeboreneninfektion ohne Keimnachweis leider nicht möglich. Da keine Erhebung der Antibiotogramme stattgefunden hat, konnte eine keimsensitive Änderung der antibiotischen Therapie nicht überprüft werden.

Aufgrund der teilweise geringen Anzahl an erhobenen Blutwerten zu den einzelnen Zeitpunkten war eine Auswertung teilweise nicht möglich. Ob sich jedoch bei größerer Anzahl an Werten ein zusätzlicher klinischer Nutzen gezeigt hätte, ist in Korrelation mit den Ergebnissen der Literatur fraglich. [15, 26, 40, 45, 59, 70, 73, 85, 105]

Eine weitere Limitation stellt die ausgesparte Erhebung maternaler Daten dar. (Antibiotikagabe bis zu 24 Stunden vor Geburt, intrapartale Antibiotikatherapie, Steroidgabe und den Abstand zur Entbindung.)

Diese Studie liefert interessante Ergebnisse, die ursächlich auf mögliche pränatale Einflüsse zurückzuführen sind. Durch eine Erhebung pränataler Einflüsse wie beispielsweise eine vorgeburtliche antibiotische Therapie der Mutter wäre es möglich gewesen eine eventuelle Verschleierung eines Keimnachweises in Blutkulturen zu untersuchen. Weiterhin hätten durch die Erfassung einer maternalen Kortikoidtherapie bei drohender Frühgeburt die Auswirkungen auf den IL-6-Spiegel untersucht werden können.

Die im Gegensatz zu Reifgeborenen routinemäßige Überwachung von Frühgeborenen könnte die Auswertung der klinisch präsentierten Symptome beeinflusst haben.

4.8 Ausblick

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine CRP-gesteuerte Beendigung der antibiotischen Therapie bei Neugeboreneninfektion die Therapiedauer im Vergleich zur letzten gültigen AWMF-Leitlinie gesenkt werden kann. [97] Anhand der Messwerte zum Beginn der antibiotischen Therapie, nach 24, 36 und 48 Stunden konnte für moderat Frühgeborene und Reifgeborene durch die Messung der CRP-Werte eine gute Überwachung der Therapie durchgeführt werden. Frühgeborene zeigten hier eine leicht divergente Kinetik mit einem verspäteten CRP-Anstieg und -Abfall. Bei einem Median von 3,15 Tagen (IQR 1,50 – 11,43) in der Gruppe der Frühgeborenen sollte in weiteren Studien eine zusätzliche Kontrolle des CRP-Wertes nach 72 ± 12 Stunden in Erwägung gezogen werden.

Interessant ist auch die um mindestens 0,5 Tage verkürzte Anbehandlungsdauer im Vergleich zur Ausbehandlungsdauer. Läge ein initial negativer CRP-Wert vor und wäre

die Anbehandlungsdauer bekannt, so könnten prognostische Werte zur Beendigung der antibiotischen Therapie berechnet werden und sich die Therapiedauer gegebenenfalls noch weiter reduzieren lassen.

Weiterhin sollte in einer zukünftigen prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie nach Abschluss der Datenerhebung eine Gruppeneinteilung in Neugeboreneninfektion mit Keimnachweis vs. Neugeboreneninfektion ohne Keimnachweis erfolgen. Dazu sollten für die Gruppe mit Keimnachweis Antibiotogramme erhoben werden, um die durchgeführte Therapie zu überprüfen.

Es sollte zusätzlich auch der Geburtsmodus dokumentiert werden, um einen dadurch eventuell bedingten CRP-Anstieg zu erfassen und auswerten zu können.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Einteilung in Early- vs. Late-onset-Sepsis anhand des Abstandes zwischen Geburt und dem Auftreten von Symptomen infrage gestellt werden sollte. Die in der Literatur erwähnten Zeitpunkte, ab denen eine Unterscheidung getroffen wird, sind divergent. Sinnvoller zur Überprüfung der Theorie wäre es, eine rein retrospektive Unterteilung nach positivem Keimnachweis in einer Blutkultur vorzunehmen, ob es sich eher um einen Keim handelt, der mit hoher Wahrscheinlichkeit einem prä- oder perinatalen Infektionsweg zuzuordnen ist, oder ob es sich eher um einen Keim handelt, der mit hoher Wahrscheinlichkeit einem postnatalen Infektionsweg zuzuordnen ist.

Da eine pränatale maternale Steroidtherapie den Anstieg des sonst sensitiven Sepsisfrühparameters IL-6 reduzieren oder verhindern könnte, wäre eine Erhebung dieser Variablen zur Erfassung des Einflusses sinnvoll.

Analog dazu wäre die Erhebung der pränatalen maternalen antibiotischen Therapie sinnvoll, um deren Einfluss auf die Keimnachweisrate zu untersuchen.

5

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Neugeboreneninfektionen sind schwerwiegende Erkrankungen und in der Neugeborenenperiode einer der häufigsten Gründe für eine Hospitalisation und systemische Antibiotikagabe. Um die mit einer Antibiotikatherapie einhergehenden Risiken zu minimieren, ist die Therapiedauer möglichst kurz zu halten. In der ab 2006 bis 2011 gültigen AWMF-Leitlinie zur Behandlung einer Neugeboreneninfektion wird eine antibiotische Therapiedauer von mindestens 5 Tagen empfohlen. Im Bereich der Neonatologie in Gießen wird die antibiotische Therapie zur Behandlung der Neugeboreneninfektion nach Behandlungsrichtlinie bis zum Absinken des CRP-Wertes unter 10,0 mg/l durchgeführt und dann beendet.

Methoden: Es erfolgte eine 5-jährige retrospektive Datenauswertung von 315, an einer Neugeboreneninfektion erkrankter Patienten hinsichtlich Labor- und Verlaufparameter sowie klinisch präsentierter Symptome. Dazu wurden die Patienten anhand des Gestationsalters in Gruppen eingeteilt.

Ergebnisse: Es konnte gezeigt werden, dass die durchschnittliche Dauer der antibiotischen Therapie, im Vergleich zur nach AWMF-Leitlinie empfohlenen Therapiedauer, bei einer Rate von lediglich 1,7 % Reinfektionen gesenkt werden konnte. Während das Erkennen einer Neugeboreneninfektion bei Kindern reiferen Gestationsalters sich durch in der Literatur beschriebene Laborparameter bestätigte, traf dies für unreifere Kinder nur bedingt zu. Unreifere Kinder präsentierten vermehrt spezifische klinische Symptome, die das Erkennen einer Neugeboreneninfektion ermöglichten.

Schlussfolgerung: Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass mit einer CRP-gesteuerten Therapie die Behandlungsdauer kurz und die Anzahl der Blutentnahmen niedrig gehalten werden konnte bei niedriger Reinfektionsrate und vergleichbarer Therapie.

6

SUMMARY

Background: Neonatal infections are serious diseases and in the neonatal period one of the most common causes of hospitalization and systemic antibiotic treatment. In order to minimize the risks associated with antibiotic therapy, the duration of therapy should be kept as short as possible. In the AWMF guideline for the treatment of neonatal infection, valid from 2006 to 2011, an antibiotic therapy duration of at least 5 days is recommended. In the department of neonatology in Gießen, the antibiotic therapy for the treatment of neonatal infection is carried out under the treatment guidelines until the CRP value drops below 10.0 mg/l and then is terminated.

Methods: A retrospective analysis over 5 years of 315 patients suffering from neonatal infection was obtained with regards to laboratory and clinical parameters as well as clinical symptoms. For the evaluation, the patients were divided into groups, according to their gestational age.

Results: It could be shown that the average duration of the antibiotic therapy could be reduced in comparison to the recommended therapy duration according to the AWMF guideline at a rate of only 1.7 % of re-infections. Whereas the detection of neonatal infection in children of older mature gestational age was confirmed by the laboratory parameters described in the literature, this was only partly true for immature children. In addition, more immature children presented specific clinical symptoms making it possible to recognize a newborn infection.

Conclusion: These results show that CRP-guided therapy could keep the duration of treatment short and the number of blood samples taken low with a low re-infection rate and comparable therapy.

7

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| < | kleiner |
| > | größer |
| % | Prozent |
| /mm ³ | pro Kubikmillimeter |
| <32+0 | Frühgeborene (geboren vor der 32+0 SSW) |
| 32+0 – 36+6 | moderat Frühgeborene (geboren zwischen der 32+0 SSW und der 36+6 SSW) |
| 37+0 – 42+0 | Reifgeborene (geboren zwischen der 37+0 SSW und der 42+0 SSW) |
| AG | Arbeitsgemeinschaft |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| CDH | kongenitale Zwerchfellhernie |
| cm | Zentimeter |
| CRP | C-reaktives Protein |
| E. coli | Escherichia coli |
| et al. | et alii |
| g | Gramm |
| GA | Gestationsalter |
| GIGA | Milliarden |
| GIGA/l | Milliarden pro Liter |
| h | Stunde |
| I/T | immature to total |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ICD | International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems |
| IL-1 | Interleukin 1 |
| IL-6 | Interleukin 6 |
| IL-8 | Interleukin 8 |
| IQR | Interquartil Range |
| JLU | Justus-Liebig-Universität |
| KI | Konfidenzintervall |
| l | Liter |
| mg/dl | Milligramm pro Deziliter |
| mg/l | Milligramm pro Liter |
| min | Minute |
| MMC | Myelomeningocele |
| mm ³ | Kubikmillimeter |
| ng/l | Nanogramm pro Liter |
| nosok. | nosokomial |
| pg/ml | Pikogramm pro Milliliter |
| p-Wert | Signifikanzwert |
| SD | Standard Deviation |
| spp. | species pluralis |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| Staph. aureus | Staphylococcus aureus |
| verl. | verlängerte |
| vgl. | vergleiche |
| vs. | versus |
| WHO | World Health Organization |

8

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| <i>Abbildung 1- Neonatologische Zentren im Umkreis von Gießen.</i> | 24 |
| <i>Abbildung 2- Eingabemaske Antibiose in Access 2013.</i> | 29 |
| <i>Abbildung 3- Eingabemaske Mikrobiologie in Microsoft Access 2013.</i> | 35 |
| <i>Abbildung 4- Einschluss und Ausschluss der behandelten Patienten.</i> | 38 |
| <i>Abbildung 5- Zusammensetzung der Patienten in Gruppen anhand des Gestationsalters.</i> | 39 |
| <i>Abbildung 6- Patientenausschluss aufgrund der Postleitzahl.</i> | 40 |
| <i>Abbildung 7- APGAR der behandelten Patienten.</i> | 45 |
| <i>Abbildung 8- Aufenthaltsdauer der Patienten.</i> | 46 |
| <i>Abbildung 9- Klinische Symptome bei Neugeboreneninfektion.</i> | 47 |
| <i>Abbildung 10- Anzahl klinischer Symptome bei Neugeboreneninfektion.</i> | 49 |
| <i>Abbildung 11- Grund der antibiotischen Therapie anhand der Arztbriefe.</i> | 50 |
| <i>Abbildung 12- Therapie der Neugeboreneninfektion mit bis zu 2 Antibiotika.</i> | 52 |
| <i>Abbildung 13- Gegebene Antibiotika.</i> | 53 |
| <i>Abbildung 14- Dauer der antibiotischen Therapie.</i> | 54 |
| <i>Abbildung 15- Leukozyten im Verlauf der Neugeboreneninfektion.</i> | 55 |
| <i>Abbildung 16- Leukozytose (>19,99 GIGA/l) im Verlauf der Neugeboreneninfektion.</i> | 57 |
| <i>Abbildung 17- Leukozytopenie (<5 GIGA/l) im Verlauf der Neugeboreneninfektion.</i> | 58 |
| <i>Abbildung 18- Stabkernige Granulozyten im Verlauf der Neugeboreneninfektion.</i> | 59 |
| <i>Abbildung 19- Segmentkernige Granulozyten im Verlauf der Neugeboreneninfektion.</i> | 60 |
| <i>Abbildung 20- I/T-Quotient im Verlauf der Neugeboreneninfektion.</i> | 61 |
| <i>Abbildung 21- I/T-Quotient zu Beginn der antibiotischen Therapie.</i> | 62 |
| <i>Abbildung 22- I/T-Quotient – Werte bei Behandlungsbeginn erhöht über 0,2.</i> | 63 |
| <i>Abbildung 23- Thrombozyten im Verlauf der Neugeboreneninfektion.</i> | 64 |
| <i>Abbildung 24- Thrombozytose (>450 GIGA/l) im Verlauf der Neugeboreneninfektion.</i> | 65 |

Abbildung 25- Thrombozytopenie (<150 GIGA/l) im Verlauf der Neugeboreneninfektion..... 66

Abbildung 26- Interleukin-6-Werte bei Behandlungsbeginn..... 67

Abbildung 27- Interleukin-6-Werte bei Behandlungsbeginn erhöht über 30 pg/ml..... 68

Abbildung 28- Der CRP-Wert im Verlauf der Neugeboreneninfektion..... 69

Abbildung 29- Erhöhte CRP-Werte (>10 mg/l) im Verlauf der Neugeboreneninfektion. 71

Abbildung 30- CRP-Maximum im Verlauf der Therapie der Neugeboreneninfektion. 72

Abbildung 31- Zeitpunkt des CRP-Maximums in Stunden nach Beginn der antibiotischen Therapie. 73

Abbildung 32- Dauer zwischen Erreichen des CRP-Maximums und Beendigung der antibiotischen
Therapie..... 74

Abbildung 33- CRP-Maximum während der antibiotischen Therapie..... 75

Abbildung 34- Ergebnisse der Blutkultur bei Neugeboreneninfektion..... 76

Abbildung 35- Ergebnisse des Abstrichs bei Neugeboreneninfektion..... 78

Abbildung 36- Korrelation- gleicher Keim im Abstrich bei positiver Blutkultur..... 79

Abbildung 37- Ergebnisse der Urinkultur bei Neugeboreneninfektion..... 80

Abbildung 38- CRP-Anfragen im Verlauf der antibiotischen Therapie..... 82

Abbildung 39- CRP-Anfragen / Dauer der antibiotischen Therapie (in Tagen) bei Neugeboreneninfektion.
..... 83

9

DARSTELLUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--|------------|
| <i>Darstellung 1- Quellcode der Excel-Funktion G_Distance</i> | <i>25</i> |
| <i>Darstellung 2- Quellcode der grafischen Darstellung der Dauer der antibiotischen Therapie und Korrelation mit den CRP-Werten in Microsoft Access 2013.</i> | <i>122</i> |
| <i>Darstellung 3- Quellcode der Berechnung der Dauer der antibiotischen Therapie in Microsoft Access 2013.</i> | <i>122</i> |
| <i>Darstellung 4- Quellcode der Abfrage der Blutwerte in Microsoft Access 2013.</i> | <i>125</i> |
| <i>Darstellung 5- Quellcode, um die Tabelle der patientenspezifischen mikrobiologischen Proben in Microsoft Access 2013 zu laden.</i> | <i>125</i> |
| <i>Darstellung 6- Quellcode zum Eintrag der mikrobiologischen Daten in die spezifischen Listen in Microsoft Access 2013.</i> | <i>127</i> |

10 TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|--|-----------|
| <i>Tabelle 1- ICD-10 Codes Sepsis.</i> | <i>22</i> |
| <i>Tabelle 2- Neonatologische Zentren im Umkreis von Gießen.....</i> | <i>23</i> |
| <i>Tabelle 3- Daten der Patienten mit Re-Sepsis.....</i> | <i>42</i> |
| <i>Tabelle 4- Basisdaten.....</i> | <i>44</i> |
| <i>Tabelle 5- Aufgetretene Symptome bei Neugeboreneninfektion.....</i> | <i>48</i> |
| <i>Tabelle 6- Gegebenes Antibioseschema.</i> | <i>51</i> |
| <i>Tabelle 7- Zeiträume des CRP-Maximums im Rahmen der Therapie bei Neugeboreneninfektion.</i> | <i>75</i> |
| <i>Tabelle 8- Keimnachweis in Blutkulturen bei Neugeboreneninfektion.</i> | <i>77</i> |
| <i>Tabelle 9- Keimnachweis in Abstrichen bei Neugeboreneninfektion.</i> | <i>79</i> |
| <i>Tabelle 10- Keimnachweis in Urinkulturen bei Neugeboreneninfektion.</i> | <i>81</i> |
| <i>Tabelle 11- Häufigkeit des Symptoms Trinkschwäche bei Neugeboreneninfektion in der Literatur.....</i> | <i>87</i> |

11 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahmad MS, Waheed A. **Platelet counts, MPV and PDW in culture proven and probable neonatal sepsis and association of platelet counts with mortality rate.** *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2014; 24 (5): 340 – 344.
2. Aktories K, Forth W, Allgaier C. **Antibiotika und Chemotherapeutika-antiinfektiöse Therapie.** *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (10. überarbeitete Auflage); Elsevier, München 2009; (Kapitel 36): 789 – 928.*
3. Apgar V. **A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant.** *Current Researches in Anesthesia & Analgesia* 1953; 32 (4): 260 – 267.
4. Balchin I, Peebles D. **Fetal growth, intratuterie growth restriction and small-for-gestational-age babies.** *Rennie & Robertson's Textbook of Neonatology (5th. Edition); Elsevier, London 2012; (Kapitel 10): 175 – 188.*
5. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al. **New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants.** *The Journal of Pediatrics* 1991; 119 (3): 417 – 423.
6. Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, et al. **Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study.** *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1994; 13 (12): 1110 – 1116.
7. Becker K, Heilmann C, Peters G. **Coagulase-negative staphylococci.** *Clinical Microbiology Reviews* 2014; 27 (4): 870 – 926.
8. Bekhof J, Reitsma JB, Kok JH, et al. **Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants.** *European Journal of Pediatrics* 2013; 172 (4): 501 – 508.
9. Bellieni CV, Liuzzo LP, Giomi S, et al. **C-reactive protein: a marker of neonatal stress?** *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2014; 27 (6): 612 – 615.
10. Bender L, Thaarup J, Varming K, et al. **Early and late markers for the detection of early-onset neonatal sepsis.** *Danish Medical Bulletin* 2008; 55 (4): 219 – 223.
11. Bennet R, Eriksson M, Nord CE, et al. **Fecal bacterial microflora of newborn infants during intensive care management and treatment with five antibiotic regimens.** *Pediatric Infectious Disease* 1986; 5 (5): 533 – 539.

12. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, et al. **Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003.** *Pediatrics* 2005; 116 (3): 595 – 602.
13. Breckwoldt M, Kaufmann M, Fleiderer A. **Mutter und Kind nach der Geburt.** *Gynäkologie und Geburtshilfe* (5. Auflage); Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008; (Kapitel 27): 473 – 498.
14. Bruhn HD, Junker R, Schäfer H, et al. **Hämatologie.** *LaborMedizin: Indikationen, Methodik und Laborwerte, Pathophysiologie und Klinik* (3. Auflage); Schattauer, Stuttgart 2011; (Kapitel 15): 392 – 456.
15. Buck C, Bundschu J, Gallati H, et al. **Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection.** *Pediatrics* 1994; 93 (1): 54 – 58.
16. Bull J. **oCoCarbon – Google Maps and Excel download.** *Online verfügbar unter: <http://oco-carbon.com/coding/google-maps-and-excel-download/>* (Stand: 24.02.2014).
17. Carstens LE, Westerbeek EA, van Zwol A, et al. **Neonatal antibiotics in preterm infants and allergic disorders later in life.** *Pediatric Allergy and Immunology* 2016; 27 (7): 759 – 764.
18. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. **Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial.** *JAMA* 2003; 290 (19): 2588 – 2598.
19. Chiesa C, Pacifico L, Natale F, et al. **Fetal and early neonatal interleukin-6 response.** *Cytokine* 2015: 1 – 12.
20. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, et al. **C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection.** *Clinical Chemistry* 2003; 49 (1): 60 – 68.
21. Chiesa C, Signore F, Assumma M, et al. **Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders.** *Clinical Chemistry* 2001; 47 (6): 1016 – 1022.
22. Choi Y, Saha SK, Ahmed AS, et al. **Routine skin cultures in predicting sepsis pathogens among hospitalized preterm neonates in Bangladesh.** *Neonatology* 2008; 94 (2): 123 – 131.
23. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, et al. **Early and late onset sepsis in late preterm infants.** *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2009; 28 (12): 1052 – 1056.
24. Cohen J. **The immunopathogenesis of sepsis.** *Nature* 2002; 420 (6917): 885 – 891.

25. Couto RC, Barbosa JA, Pedrosa TM, et al. **C-reactive protein-guided approach may shorten length of antimicrobial treatment of culture-proven late-onset sepsis: an intervention study.** *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2007; 11 (2): 240 – 245.
26. de Bont ES, Martens A, van Raan J, et al. **Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis.** *Acta Paediatrica* 1994; 83 (7): 696 – 699.
27. de With K, Allerberger F, Amann S, et al. **Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus** Online verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-verlaengert.pdf (Stand: 22.01.2017).
28. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. **Fetale und Neonatale Infektionen.** *DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen* (6. vollständig überarbeitete Auflage); Georg Thieme Verlag, 2013; (Kapitel 119): 687 – 701.
29. Dong Y, Speer CP. **Late-onset neonatal sepsis: recent developments.** *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2015; 100 (3): F257 – F263.
30. Du Clos TW. **Function of C-reactive protein.** *Annals of Medicine* 2000; 32 (4): 274 – 278.
31. Du Pont-Thibodeau G, Joyal JS, Lacroix J. **Management of neonatal sepsis in term newborns.** *F1000Prime Reports* 2014; 6: 67.
32. Ehl S, Gering B, Bartmann P, et al. **C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection.** *Pediatrics* 1997; 99 (2): 216 – 221.
33. Fachgesellschaften A-AdWM. **Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen-Angemeldetes Leitlinienvorhaben.** Online verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/1/024-008.html> (Stand: 12.05.2017).
34. Fairchild KD. **Predictive monitoring for early detection of sepsis in neonatal ICU patients.** *Current Opinion in Pediatrics* 2013; 25 (2): 172 – 179.
35. Flemmer AW, Maier RF, Hummler H. **Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie.** Online verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-023l_S2k_Behandlung_der_neonatalen_Aphyxie_unter_besonderer_Ber%C3%BCcksichtigung_der_therapeutischen_Hypothermie_2013-06.pdf (Stand: 07.11.2016).
36. Gabay C, Kushner I. **Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation.** *The New England Journal of Medicine* 1999; 340 (6): 448 – 454.
37. Gerdes JS. **Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate.** *Pediatric Clinics of North America* 2004; 51 (4): 939 – 959.

38. Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen. **Externe Qualitätssicherung in der stationären Versorgung Neonatologie.** Online verfügbar unter: http://www.gqhnet.de/auswertungen-strukturierter-dialog/auswertungen/jahresauswertungen-2012/2012_neonatologie_basis (Stand: 19.09.2016).
39. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. **International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics.** *Pediatric Critical Care Medicine* 2005; 6 (1): 2 – 8.
40. Gonzalez BE, Mercado CK, Johnson L, et al. **Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile.** *Journal of Perinatal Medicine* 2003; 31 (1): 60 – 68.
41. Google. **Google Maps.** Online verfügbar unter: <https://www.google.de/maps> (Stand: 23.01.2015).
42. Google. **Neonatologische Zentren im Umkreis von Gießen.** Online verfügbar unter: <https://mapsengine.google.com/map/edit?authuser=0&authuser=0&hl=de&hl=de&mid=zyZsK5O7Omio.k6AWMZyEBh0I> (Stand: 23.01.2015).
43. Gordon A, Jeffery HE. **Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants.** *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 (3): CD004501.
44. Gray JW, Ubhi H, Milner P. **Antimicrobial treatment of serious gram-negative infections in newborns.** *Current Infectious Disease Reports* 2014; 16 (2): 400.
45. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, et al. **Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response?** *Pediatrics* 2003; 111 (6 Pt 1): 1411 – 1415.
46. Hofer N, Zacharias E, Muller W, et al. **An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks.** *Neonatology* 2012; 102 (1): 25 – 36.
47. Hoffmann-La Roche AG, Reiche D. **Roche-Lexikon Medizin.** *Roche-Lexikon Medizin* (5., neu bearbeitete und erweiterte Auflage); URBAN & FISCHER, München 2003; (Kapitel A): 1 – 172.
48. Hoffmann-La Roche AG, Reiche D. **Roche-Lexikon Medizin.** *Roche-Lexikon Medizin* (5., neu bearbeitete und erweiterte Auflage); URBAN & FISCHER, München 2003; (Kapitel B): 173 – 282.
49. Hoffmann-La Roche AG, Reiche D. **Roche-Lexikon Medizin.** *Roche-Lexikon Medizin* (5., neu bearbeitete und erweiterte Auflage); URBAN & FISCHER, München 2003; (Kapitel L): 1063 – 1152.
50. Horn F, Moc I, Helferich S, et al. **Das Blut.** *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium* (3., grundlegend überarbeitete und erweiterte Auflage); Thieme, Stuttgart 2005; (Kapitel 29): 475 – 603.

51. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. **Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis.** *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2012; 31 (8): 799 – 802.
52. Illing S, Bachmann H. **Neonatologie.** *Klinikleitfaden Pädiatrie (8. Auflage); Elsevier, München 2009; (Kapitel 4): 132 – 182.*
53. Jaswal RS, Kaushal RK, Goel A, et al. **Role of C-reactive protein in deciding duration of antibiotic therapy in neonatal septicemia.** *Indian Pediatrics* 2003; 40 (9): 880 – 883.
54. Jaye DL, Waites KB. **Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics.** *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1997; 16 (8): 735 – 746.
55. Jeon JH, Namgung R, Park MS, et al. **Positive maternal C-reactive protein predicts neonatal sepsis.** *Yonsei Medical Journal* 2014; 55 (1): 113 – 117.
56. Kaapa P, Koistinen E. **Maternal and neonatal C-reactive protein after interventions during delivery.** *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1993; 72 (7): 543 – 546.
57. Kerbl R, Kurz R, Roos R, et al. **Bakterielle Infektionen des Neugeborenen.** *Checkliste Pädiatrie (4., überarbeitete Auflage); Springer, Heidelberg 2011; (Kapitel 14.18): 262 – 269.*
58. KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. **Referenzdaten 2016 Modul NEO-KISS (Surveillance System nosokomialer Infektionen für Frühgeborene auf Intensivstationen).** *Online verfügbar unter: http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/neo/201201_201612_NEORef.pdf (Stand: 23.07.2017).*
59. Kliegman RM, Nelson WE, Behrman RE, et al. **Infections of the Neonatal Infant.** *Nelson Textbook of Pediatrics (18. Edition); Saunders, Philadelphia 2007; (Kapitel 109): 794 – 811.*
60. Kliegman RM, Nelson WE, Behrman RE, et al. **The High-Risk Infant.** *Nelson Textbook of Pediatrics (18. Edition); Saunders, Philadelphia 2007; (Kapitel 97): 698 – 711.*
61. Krzyzaniak N, Pawlowska I, Bajorek B. **Review of drug utilization patterns in NICUs worldwide.** *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2016; 41 (6): 612 – 620.
62. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. **Bacterial meningitis in infants.** *Clinics in Perinatology* 2015; 42 (1): 29 – 45.
63. Kuo CH, Kuo HF, Huang CH, et al. **Early life exposure to antibiotics and the risk of childhood allergic diseases: an update from the perspective of the hygiene hypothesis.** *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2013; 46 (5): 320 – 329.

64. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, et al. **Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants.** *The Journal of Pediatrics* 2011; 159 (5): 720 – 725.
65. Kuster H, Weiss M, Willeitner AE, et al. **Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation.** *Lancet* 1998; 352 (9136): 1271 – 1277.
66. Labenne M, Michaut F, Gouyon B, et al. **A population-based observational study of restrictive guidelines for antibiotic therapy in early-onset neonatal infections.** *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2007; 26 (7): 593 – 599.
67. Lim WH, Lien R, Huang YC, et al. **Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants.** *Pediatrics & Neonatology* 2012; 53 (4): 228 – 234.
68. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, et al. **The antibiotic course has had its day.** *The BMJ* 2017; 358: j3418.
69. Lutsar I, Chazallon C, Carducci FI, et al. **Current management of late onset neonatal bacterial sepsis in five European countries.** *European Journal of Pediatrics* 2014; 173 (8): 997 – 1004.
70. Machado JR, Soave DF, da Silva MV, et al. **Neonatal sepsis and inflammatory mediators.** *Mediators of Inflammation* 2014; 2014: 269681.
71. Maier RF, Obladen M. **Infektionen.** *Neugeborenenintensivmedizin* (8., völlig überarbeitete und aktualisierte Auflage); Axel Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2011; (Kapitel 14): 478 – 504.
72. Maier RF, Obladen M. **Normale und gestörte Adaptation.** *Neugeborenenintensivmedizin* (8., völlig überarbeitete und aktualisierte Auflage); Axel Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2011; (Kapitel 1): 1 – 34.
73. Manzoni P, Mostert M, Galletto P, et al. **Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis?** *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society* 2009; 51 (2): 206 – 210.
74. Mayatepek E. **Bakterielle Infektionen.** *Pädiatrie* (1. Auflage); Elsevier, München 2007; (Kapitel 11): 349 – 394.
75. Mayatepek E. **Neonatalogie.** *Pädiatrie* (1. Auflage); Elsevier, München 2007; (Kapitel 5): 86 – 132.
76. Meem M, Modak JK, Mortuza R, et al. **Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics.** *Journal of Global Health* 2011; 1 (2): 201 – 209.
77. Metsala J, Lundqvist A, Virta LJ, et al. **Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood.** *Clinical and Experimental Allergy* 2015; 45 (1): 137 – 145.

78. Metsvaht T, Ilmoja ML, Parm U, et al. **Comparison of ampicillin plus gentamicin vs. penicillin plus gentamicin in empiric treatment of neonates at risk of early onset sepsis.** *Acta Paediatrica* 2010; 99 (5): 665 – 672.
79. Moro ML, De Toni A, Stolfi I, et al. **Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units.** *European Journal of Pediatrics* 1996; 155 (4): 315 – 322.
80. Mussap M, Noto A, Cibecchini F, et al. **The importance of biomarkers in neonatology.** *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2013; 18 (1): 56 – 64.
81. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, et al. **Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants.** *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 1997; 77 (3): 221 – 227.
82. Obladen M, Maier RF. **Das untergewichtige Neugeborene.** *Neugeborenenintensivmedizin Evidenz und Erfahrung (7., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage); Springer Medizin, Heidelberg 2006; (Kapitel 1): 1 – 20.*
83. Obladen M, Maier RF. **Infektionen.** *Neugeborenenintensivmedizin Evidenz und Erfahrung (7., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage); Springer Medizin, Heidelberg 2006; (Kapitel 17): 517 – 548.*
84. Omar SA, Salhadar A, Wooliever DE, et al. **Late-onset neutropenia in very low birth weight infants.** *Pediatrics* 2000; 106 (4): E55.
85. Panero A, Pacifico L, Rossi N, et al. **Interleukin 6 in neonates with early and late onset infection.** *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1997; 16 (4): 370 – 375.
86. Patil S, Dutta S, Attri SV, et al. **Serial C reactive protein values predict sensitivity of organisms to empirical antibiotics in neonates: a nested case-control study.** *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2016
87. Pepys MB. **C-reactive protein fifty years on.** *Lancet* 1981; 1 (8221): 653 – 657.
88. Pepys MB, Hirschfield GM. **C-reactive protein: a critical update.** *The Journal of Clinical Investigation* 2003; 111 (12): 1805 – 1812.
89. Phibbs CS, Schmitt SK. **Estimates of the cost and length of stay changes that can be attributed to one-week increases in gestational age for premature infants.** *Early Human Development* 2006; 82 (2): 85 – 95.
90. Philip AG. **Response of C-reactive protein in neonatal Group B streptococcal infection.** *Pediatric Infectious Disease* 1985; 4 (2): 145 – 148.
91. Philip AG, Hewitt JR. **Early diagnosis of neonatal sepsis.** *Pediatrics* 1980; 65 (5): 1036 – 1041.

92. Pletz MW, Tacconelli E, Welte T. **Antibiotic Stewardship 2.0: Individualisierung der Therapie.** *Der Internist* 2017; 58 (7): 657 – 665.
93. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. **Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis.** *Pediatrics* 2012; 129 (5): 1006 – 1015.
94. Procianoy RS, Silveira RC. **The role of sample collection timing on interleukin-6 levels in early-onset neonatal sepsis.** *Jornal de Pediatria* 2004; 80 (5): 407 – 410.
95. Renz H. **Immunsystem.** *Integrativ Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin: Pathophysiologie, Pathobiochemie, Hämatologie* Walter de Gruyter, Berlin 2003; (Kapitel 12): 245 – 283.
96. Roberts I, Murray NA. **Neonatal thrombocytopenia: causes and management.** *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2003; 88 (5): F359 – F364.
97. Roos R, Bartmann P, Franz A, et al. **Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen.** Online verfügbar unter: http://www.uksh.de/uksh_media/Dateien_Kliniken_Institute+/Diagnostikzentrum/Infektiologie_Mikrobiologie_HL/Dokumente/Leitlinien/Bakterielle+Infektionen+bei+Neugeborenen.pdf (Stand: 03.05.2016).
98. Russel AB, Isaacs D. **Infection in the Newborn.** *Rennie and Robertson's textbook of neonatology (5. Edition); Elsevier, London* 2012; (Kapitel 39.2): 1013 – 1065.
99. Sarkar S, Bhagat I, Hieber S, et al. **Can neutrophil responses in very low birth weight infants predict the organisms responsible for late-onset bacterial or fungal sepsis?** *Journal of Perinatology : Official Journal of the California Perinatal Association* 2006; 26 (8): 501 – 505.
100. Schultz C, Rott C, Temming P, et al. **Enhanced interleukin-6 and interleukin-8 synthesis in term and preterm infants.** *Pediatric Research* 2002; 51 (3): 317 – 322.
101. Schumacher M, Schulgen G. **Die Problematik von Subgruppenanalysen in klinischen Studien: Eine hypothetische klinische Studie beim Mammakarzinom.** *Methodik klinischer Studien (3. Auflage); Sprubger Verlag, Berlin, Heidelberg* 2008; (Kapitel 20): 355 – 367.
102. Schumacher M, Schulgen G. **Multiples Testen.** *Methodik klinischer Studien (3. Auflage); Sprubger Verlag, Berlin, Heidelberg* 2008; (Kapitel 21): 369 – 377.
103. Sehgal P, Greininger G, Tosato G. **Regulation of the acute phase and immune responses: interleukin-6.** *Annals of the New York Academy of Sciences* 1989; 557: 1 – 583.
104. Shrestha S, Dongol Singh S, Shrestha NC, et al. **Comparision of clinical and laboratory parameters in culture proven and unproven early onset sepsis in NICU.** *Kathmandu University Medical Journal* 2013; 11 (44): 310 – 304.

105. Silveira RC, Procianoy RS. **Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis.** *Acta Paediatrica* 1999; 88 (6): 647 – 650.
106. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, et al. **Early-onset neonatal sepsis.** *Clinical Microbiology Reviews* 2014; 27 (1): 21 – 47.
107. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. **Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 162 (2 Pt. 1): 505 – 511.
108. Sobotta J, Welsch U. **Blutzellen.** *Lehrbuch Histologie Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie* (2., völlig überarbeitete Auflage); Elsevier, München 2006; (Kapitel 4): 207 – 234.
109. Speer CP, Gahr M. **Fetale und neonatale Infektionen.** *Pädiatrie* (4., überarbeitete Auflage); Axel Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2013; (Kapitel 7.10): 177 – 186.
110. Speer CP, Gahr M. **Neonatologie.** *Pädiatrie* (4., überarbeitete Auflage); Axel Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2013; (Kapitel 7): 125 – 191.
111. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. **Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues.** *Pediatrics* 2011; 127 (5): 817 – 826.
112. Südfeld S. **Medizinische Abkürzungen im Internet.** Online verfügbar unter: <http://www.med-serv.de/ma-1295-mg.html> (Stand: 24.06.2017).
113. Surbek D, Drack G, Irion O, et al. **Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation in threatened preterm delivery: indications and administration.** *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2012; 286 (2): 277 – 281.
114. The European agency for the evaluation of medicinal products evaluation of Medicines for Human Use, Committee for proprietary medicinal products. **Points to Consider on multiplicity issues in clinical trials.** Online verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003640.pdf (Stand: 18.02.2015).
115. Tillett WS, Francis T. **Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus.** *The Journal of Experimental Medicine* 1930; 52 (4): 561 – 571.
116. Troger B, Hartel C, Buer J, et al. **Clinical Relevance of Pathogens Detected by Multiplex PCR in Blood of Very-Low-Birth Weight Infants with Suspected Sepsis - Multicentre Study of the German Neonatal Network.** *PLOS ONE* 2016; 11 (7): e0159821.
117. Tsai MH, Hsu JF, Chu SM, et al. **Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis.** *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2014; 33 (1): e7 – e13.

118. Turner C, Turner P, Hoogenboom G, et al. **A three year descriptive study of early onset neonatal sepsis in a refugee population on the Thailand Myanmar border.** *BMC Infectious Diseases* 2013; 13: 601.
119. van Deventer SJ, Buller HR, ten Cate JW, et al. **Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways.** *Blood* 1990; 76 (12): 2520 – 2526.
120. Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. **Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network.** *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2011; 96 (1): F9 – F14.
121. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. **Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease.** *The Journal of Clinical Investigation* 1993; 91 (4): 1351 – 1357.
122. Volanakis JE. **Human C-reactive protein: expression, structure, and function.** *Molecular Immunology* 2001; 38 (2-3): 189 – 197.
123. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, et al. **The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome.** *The Journal of Experimental Medicine* 1989; 169 (1): 333 – 338.
124. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, et al. **The pathophysiological basis and consequences of fever.** *Critical Care* 2016; 20 (1): 200.
125. Weinhold B, Ruther U. **Interleukin-6-dependent and -independent regulation of the human C-reactive protein gene.** *The Biochemical Journal* 1997; 327 (Pt 2): 425 – 429.
126. World Health Organization. **Infant, Newborn.** *Online verfügbar unter: http://www.who.int/topics/infant_newborn/en/ (Stand: 27.09.2016).*
127. World Health Organization. **World Health Statistics 2014.** *World Health Organization, Geneva 2014.*
128. World Health Organization, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. **Kapitel XVI Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben (P00-P96)** *Online verfügbar unter: https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htm_lgm2014/block-p35-p39.htm (Stand: 23.01.2015).*
129. Wynn JL, Wong HR. **Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates.** *Clinics in Perinatology* 2010; 37 (2): 439 – 479.
130. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, et al. **Hospital-acquired neonatal infections in developing countries.** *Lancet* 2005; 365 (9465): 1175 – 1188.

12 ANHANG

12.1 Erfassung der Dauer der antibiotischen Therapie und Korrelation mit den CRP-Werten anhand grafischer Darstellung in Microsoft Access

12.1.1 Quellcode der grafischen Darstellung der Dauer der antibiotischen Therapie und Korrelation mit den CRP-Werten in Microsoft Access 2013

```

Option Compare Database

'-----
'          DIAGRAMM
'-----

Public Function Diagramm(ByVal varFALLID As Double)
Dim CRPMAX As Variant
Dim FALLID As Double
FALLID = varFALLID

'CRPMAX_absolute auslesen
CRPMAX = DMax("VALUE_CRP", "tbl_CRP", "FALLID_CRP = " & FALLID)
If IsNull(CRPMAX) Or CRPMAX = "0" Then
CRPMAX = 10
End If

'Y- Koordinaten Antibiose, Aufnahme & Entlassung setzen
Value_Aufnahme_Entlassung = "0,75" * CRPMAX

'Antibiose_Beginn setzen
If Not IsNull(Antibiose_Beginn) Then
Value_Antibiose_Beginn = Formular.Antibiose_Beginn.Value
Value_Antibiose_Beginn_0 = "0"
Value_Antibiose_Beginn_Max = "0,5" * CRPMAX
Else
Value_Antibiose_Beginn = Null
Value_Antibiose_Beginn_0 = Null
Value_Antibiose_Beginn_Max = Null
End If

'Antibiose_Ende setzen
If Not IsNull(Antibiose_Ende) Then
Value_Antibiose_Ende = Formular.Antibiose_Ende.Value
Value_Antibiose_Ende_0 = "0"
Value_Antibiose_Ende_Max = "0,5" * CRPMAX
Else
Value_Antibiose_Ende = Null
Value_Antibiose_Ende_0 = Null
Value_Antibiose_Ende_Max = Null
End If

'Diagramm darstellen
With Formular!Diagramm_Antibiose
.RowSource = " SELECT Aufnahme AS Datum, NULL AS CRP, 0 AS Aufnahmedatum ,
Null AS Entlassdatum, Null AS Antibiose" _

```

```

        & " FROM tbl_PATIENTEN WHERE FALLID = " & FALLID _
        & " UNION ALL SELECT Aufnahme AS Datum, NULL AS CRP," &
Str(Get_Value_Aufnahme_Entlassung()) & " AS Aufnahmedatum , Null AS Entlassdatum, Null
AS Antibiose" _
        & " FROM tbl_PATIENTEN WHERE FALLID = " & FALLID _
        & " UNION ALL SELECT Entlassung AS Datum, NULL AS CRP, Null AS
Aufnahmedatum , 0 AS Entlassdatum, Null AS Antibiose" _
        & " FROM tbl_PATIENTEN WHERE FALLID = " & FALLID _
        & " UNION ALL SELECT Entlassung AS Datum, NULL AS CRP, Null AS
Aufnahmedatum ," & Str(Get_Value_Aufnahme_Entlassung()) & " AS Entlassdatum, Null AS
Antibiose" _
        & " FROM tbl_PATIENTEN WHERE FALLID = " & FALLID _
        & " UNION ALL SELECT DATETIME_CRP AS Datum, VALUE_CRP AS CRP, NULL
AS Aufnahme, NULL AS Entlassung, NULL AS Antibiose" _
        & " FROM tbl_CRP WHERE FALLID_CRP = " & FALLID _
        & " UNION ALL SELECT DateAdd('h',12,Get_Value_Antibiose_Beginn())
AS Datum, NULL AS CRP, Null AS Aufnahmedatum , Null AS Entlassdatum,
Get_Value_Antibiose_Beginn_0() AS Antibiose" _
        & " FROM tbl_PATIENTEN WHERE FALLID = " & FALLID _
        & " UNION ALL SELECT
DateAdd('h',12,DateAdd('s',1,Get_Value_Antibiose_Beginn())) AS Datum, NULL AS CRP,
Null AS Aufnahmedatum , Null AS Entlassdatum, Get_Value_Antibiose_Beginn_Max() AS
Antibiose" _
        & " FROM tbl_PATIENTEN WHERE FALLID = " & FALLID _
        & " UNION ALL SELECT DateAdd('h',12,Get_Value_Antibiose_Ende()) AS
Datum, NULL AS CRP, Null AS Aufnahmedatum , Null AS Entlassdatum,
Get_Value_Antibiose_Ende_Max() AS Antibiose" _
        & " FROM tbl_PATIENTEN WHERE FALLID = " & FALLID _
        & " UNION ALL SELECT
DateAdd('h',12,DateAdd('s',1,Get_Value_Antibiose_Ende())) AS Datum, NULL AS CRP, Null
AS Aufnahmedatum , Null AS Entlassdatum, Get_Value_Antibiose_Ende_0() AS Antibiose" _
        & " FROM tbl_PATIENTEN WHERE FALLID = " & FALLID _
        & " ORDER BY DATUM DESC"
End With
End Function

'-----
'          DIAGRAMM
'-----

```

Darstellung 2- Quellcode der grafischen Darstellung der Dauer der antibiotischen Therapie und Korrelation mit den CRP-Werten in Microsoft Access 2013.

12.1.2 Quellcode der Berechnung der Antibiosedauer in Microsoft Access 2013

```

'Antibiosedauer
Public Function Get_Antibiose_Dauer()
If Len(Formular.Antibiose_Beginn.Value) > 0 And Len(Formular.Antibiose_Ende.Value) > 0
Then
Formular.Antibiose_Dauer = DateDiff("h", Formular.Antibiose_Beginn.Value,
Formular.Antibiose_Ende.Value)
End If
End Function

```

Darstellung 3- Quellcode der Berechnung der Dauer der antibiotischen Therapie in Microsoft Access 2013.

12.2 Semiautomatische Ermittlung der Blutwerte

12.2.1 Quellcode der Abfrage der Blutwerte in Microsoft Access 2013

```

Option Compare Database

Dim Zeitpunkt As Date
Dim Zeitraum As Integer

'1. Instanz wird direkt als AfterUpdate von Antibiose aufgerufen
Public Function Update_Blutwerte()
Reset_Fields

' Check ob Eintrag in Antibiose_Beginn
If Not IsNull(Beginn) Then
Update_Blutwerte_Beginn
End If

' Check ob Eintrag in Antibiose_Ende
If Not IsNull(Ende) Then
Update_Blutwerte_Ende
End If

GetCRPmax
End Function

' Funktion Berechnung - Blutwerte bei Antibiose_Ende
Public Function Update_Blutwerte_Ende()
Zeitpunkt = Ende
Zeitpunkt = DateAdd("h", 12, Zeitpunkt)
Zeitraum = 12
GetZeitpunkt ("ende")
End Function

' Funktion Berechnung - Blutwerte bei Antibiose_Beginn
Public Function Update_Blutwerte_Beginn()
Zeitpunkt = Beginn

'Zeitpunkt initial abfragen
Zeitpunkt = DateAdd("h", 12, Zeitpunkt)
Zeitraum = 12
GetZeitpunkt ("initial")

'Zeitpunkt 24h abfragen
Zeitpunkt = DateAdd("h", 24, Zeitpunkt)
Zeitraum = 6
GetZeitpunkt ("24")

'Zeitpunkt 36h abfragen
Zeitpunkt = DateAdd("h", 12, Zeitpunkt)
GetZeitpunkt ("36")

'Zeitpunkt 38h abfragen
Zeitpunkt = DateAdd("h", 12, Zeitpunkt)
GetZeitpunkt ("48")
End Function

'Einzelne Werte abfragen und berechnen
Public Function GetZeitpunkt(StundenString As String)

'Einzelne Werte ausgeben
Formular.Controls("CRP_" & StundenString).Value = GetValue("CRP")
Formular.Controls("IL6_" & StundenString).Value = GetValue("IL6")
Formular.Controls("Leukozyten_" & StundenString).Value = GetValue("LEUKO")
Formular.Controls("Stabkernige_" & StundenString).Value = GetValue("STAB")
Formular.Controls("Segmentkernige_" & StundenString).Value = GetValue("SEGM")
Formular.Controls("Thrombozyten_" & StundenString).Value = GetValue("THROMB")

'Berechnen von I/T- Quotient
If Not IsNull(Formular.Controls("Segmentkernige_" & StundenString).Value) Then
If Not IsNull(Formular.Controls("Stabkernige_" & StundenString).Value) Then

```

```

Formular.Controls("IT_Quotient_" & StundenString).Value =
Round(Formular.Controls("Stabkernige_" & StundenString).Value /
((Formular.Controls("Stabkernige_" & StundenString).Value +
Formular.Controls("Segmentkernige_" & StundenString).Value)), 3)
End If
End If

End Function

'Werte abfragen
Public Function GetValue(ByVal Blutwert As String) As Variant
    Dim db As DAO.Database
    Dim rs As DAO.Recordset
    Dim SQL As String

    Set db = CurrentDb

    SQL = "SELECT TOP 1 VALUE_" & Blutwert & " FROM tbl_" & Blutwert _
        & " WHERE FALLID_" & Blutwert & " = " & varFALLID _
        & " AND (DATETIME_" & Blutwert & " BETWEEN " & Format(DateAdd("h", -1 *
Zeitraum, Zeitpunkt), "\#yyyy-mm-dd hh:nn:ss\#") _
        & " AND " & Format(DateAdd("h", Zeitraum, Zeitpunkt), "\#yyyy-mm-dd
hh:nn:ss\#") _
        & ") ORDER BY Abs(DateDiff('n', DATETIME_" & Blutwert & ", " &
Format(Zeitpunkt, "\#yyyy-mm-dd hh:nn:ss\#") & "))"

    Set rs = db.OpenRecordset(SQL, dbOpenSnapshot)
    If Not rs.EOF Then
        GetValue = rs.Fields("VALUE_" & Blutwert)
    Else
        GetValue = Null
    End If
    rs.Close: Set rs = Nothing
    Set db = Nothing
End Function

'CRP-MAX- Wert und Zeitraum nach Behandlungsbeginn abfragen
Public Function GetCRPmax()
    Dim db As DAO.Database
    Dim rs As DAO.Recordset
    Dim SQL As String

    If Not IsNull(Beginn) Then
    If Not IsNull(Ende) Then
    Set db = CurrentDb
    SQL = "SELECT TOP 1 VALUE_CRP, DATETIME_CRP FROM tbl_CRP" _
        & " WHERE FALLID_CRP = " & varFALLID _
        & " AND (DATETIME_CRP BETWEEN " & Format(Beginn, "\#yyyy-mm-dd hh:nn:ss\#") _
        & " AND " & Format(Ende, "\#yyyy-mm-dd hh:nn:ss\#") & ")" _
        & " ORDER BY VALUE_CRP DESC"
    Set rs = db.OpenRecordset(SQL, dbOpenSnapshot)
    If Not rs.EOF Then
        Formular.Controls("CRP_Max_Wert").Value = rs.Fields("VALUE_CRP")
        Formular.Controls("CRP_Max_Zeit").Value = DateDiff("h", Beginn,
rs.Fields("DATETIME_CRP"))
    Else
        Formular.Controls("CRP_Max_Wert").Value = ""
        Formular.Controls("CRP_Max_Zeit").Value = ""
    End If
    rs.Close: Set rs = Nothing
    Set db = Nothing
    End If
    End If

End Function

'Alle Werte auf "" setzen
Public Function Reset_Fields()
    Reset_Fields_Sub ("initial")
    Reset_Fields_Sub ("24")
    Reset_Fields_Sub ("36")
    Reset_Fields_Sub ("48")
    Reset_Fields_Sub ("ende")

```

```

Formular.Controls("CRP_Max_Wert").Value = ""
Formular.Controls("CRP_Max_Zeit").Value = ""
Formular.Controls("Antibiose_Dauer").Value = ""
End Function

Public Function Reset_Fields_Sub(StundenString)
Formular.Controls("CRP_" & StundenString).Value = ""
Formular.Controls("IL6_" & StundenString).Value = ""
Formular.Controls("Leukozyten_" & StundenString).Value = ""
Formular.Controls("Stabkernige_" & StundenString).Value = ""
Formular.Controls("Segmentkernige_" & StundenString).Value = ""
Formular.Controls("IT_Quotient_" & StundenString).Value = ""
Formular.Controls("Thrombozyten_" & StundenString).Value = ""
End Function

```

Darstellung 4- Quellcode der Abfrage der Blutwerte in Microsoft Access 2013.

12.3 Erfassung der mikrobiologischen Werte

12.3.1 Quellcode zum Laden der Tabelle der patientenspezifischen mikrobiologischen Proben in Microsoft Access 2013

```

'Mikrobiologie
' Liste MIBI laden
With Me!Liste_MIBI
    .RowSource = "SELECT ID_MIBI, FALLID_MIBI, DATETIME_MIBI AS Erhebungsdatum,
UNIVERSALSERVICEIDENTIFIER AS Test, SPECIMENSOURCE_MIBI AS Material, BEZEICHNUNG_MIBI
AS Ergebnis" _
                & " FROM tbl_MIBI" _
                & " WHERE FALLID_MIBI = " & Me!FALLID _
                & " ORDER BY SPECIMENSOURCE_MIBI, DATETIME_MIBI"
End With

Current_Keim ("Blutkultur")
Current_Keim ("Abstrich")
Current_Keim ("Urinkultur")
Current_Keim ("Liquorkultur")

```

Darstellung 5- Quellcode, um die Tabelle der patientenspezifischen mikrobiologischen Proben in Microsoft Access 2013 zu laden.

12.3.2 Quellcode zum Eintrag der mikrobiologischen Daten in die spezifischen Listen in Microsoft Access 2013

```

Option Compare Database
Dim Feld As AccessField
Dim Rahmen As Control
Dim Liste As ListBox
Dim Keim_1 As AccessField
Dim Keim_2 As AccessField

Public Sub SetVar_Mikrobiologie(ByVal Material As String)
Set Feld = Formular.Controls(Material)
Set Rahmen = Formular.Controls("Rahmen_" & Material)
Set Liste = Formular.Controls("Liste_" & Material)
Set Keim_1 = Formular.Controls(Material & "_Keim_1")
Set Keim_2 = Formular.Controls(Material & "_Keim_2")
End Sub

```

```
'Subroutine Current Keim
Public Sub Current_Keim(ByVal Material As String)

SetVar_Mikrobiologie (Material)

'Rahmen Material laden
Select Case Feld
Case "Ohne Nachweis"
Liste.Enabled = False
Rahmen = 1
Case "Mit Nachweis"
Liste.Enabled = True
Rahmen = 2
Case "Nicht durchgeführt"
Liste.Enabled = False
Rahmen = 3
Case Else
Rahmen = Null
Liste.Enabled = False
End Select

'Listbox Material laden
Liste.RowSource = ""
Liste.AddItem "Keim Name"

If Not IsNull(Keim_1) Then
Liste.AddItem Keim_1
End If

If Not IsNull(Keim_2) Then
Liste.AddItem Keim_2
End If

End Sub

'Subroutine Rahmen Material Update
Public Sub Rahmen_Keim(ByVal Material As String)

SetVar_Mikrobiologie (Material)

'Wert in Feld schreiben
Select Case Rahmen
Case 1
Feld = "Ohne Nachweis"
Case 2
Feld = "Mit Nachweis"
Case 3
Feld = "Nicht durchgeführt"
End Select

'Wert in Rahmen schreiben
Select Case Feld
Case "Ohne Nachweis"
Rahmen = 1
Liste.Enabled = False
Keim_1 = ""
Keim_2 = ""
Current_Keim (Material)
Case "Mit Nachweis"
Rahmen = 2
Liste.Enabled = True
Case "Nicht durchgeführt"
Rahmen = 3
Liste.Enabled = False
Keim_1 = ""
Keim_2 = ""
Current_Keim (Material)
Case Else
Rahmen = Null
Keim_1 = ""
Keim_2 = ""
Current_Keim (Material)
End Select
End Sub
```

```

'Subroutine Keim hinzufügen
Public Sub Add_Keim(ByVal Material As String)

SetVar_Mikrobiologie (Material)

If Not IsNull(Screen.ActiveForm.Controls("Liste_MIBI")) Then

    If Liste.ListCount > 2 Then
        MsgBox "Die maximale Anzahl an aufgenommenen Keimen beträgt 2."

    Else
        If Screen.ActiveForm.Controls("Liste_MIBI").Column(5) = Liste.ItemData(1) Then
            MsgBox "Gleiche Keime bitte nur einfach aufnehmen."

        Else
            If InStr(1, Screen.ActiveForm.Controls("Liste_MIBI"), "Keime",
vbBinaryCompare) > 0 Then
                MsgBox "Wenn keine, oder lediglich physiologische Keime nachgewiesen
wurden, bitte nur " "Ja, ohne Nachweis" " auswählen."

                Else
                    Feld = "Mit Nachweis"
                    Liste.AddItem Screen.ActiveForm.Controls("Liste_MIBI").Column(5)
                    Keim_1 = Liste.ItemData(1)
                    Keim_2 = Liste.ItemData(2)
                    Current_Keim (Material)
                End If
            End If
        End If
    End If
End Sub

'Subroutine Keim entfernen
Public Sub Remove_Keim(ByVal Material As String)

SetVar_Mikrobiologie (Material)

With Liste
    If .ListIndex > -1 Then .RemoveItem (.ListIndex + 1)
    If .ListCount = 1 Then .Enabled = False Else: .Enabled = True
End With

Keim_1 = Liste.ItemData(1)
Keim_2 = Liste.ItemData(2)
End Sub

```

Darstellung 6- Quellcode zum Eintrag der mikrobiologischen Daten in die spezifischen Listen in Microsoft Access 2013.

13 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

D. T. Visser, H. Ehrhardt, K-P. Zimmer, M. Heckmann, D. Faas. **Unterschiede initialer klinischer und laborchemischer Sepsis-Zeichen bei Reif- und Frühgeborenen: Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung.** *Postervortrag im Rahmen der 43. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrischen Intensivmedizin e. V. (GNPI) und der 25. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI) 2017; SEP-P04. Monatsschrift Kinderheilkunde 2017; 165 (Supplement 1): 1 – 111. DOI: 10.1007/s00112-017-0301-5.*

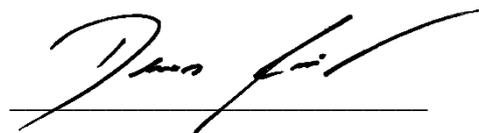
Eine wissenschaftliche Publikation der Ergebnisse in einer Fachzeitschrift befindet sich aktuell in Arbeit.

14 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, den 10.08.2017

Ort, Datum



Denis Tilmann Visser

15 DANKSAGUNG

Hiermit möchte ich allen danken, die mich bei der Durchführung dieser Dissertation unterstützt haben.

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Klaus-Peter Zimmer für die Vergabe des Themas. Weiterhin danke ich Herrn PD Dr. med. Harald Ehrhardt, Herrn Prof. Dr. med. Matthias Heckmann sowie Herrn Dr. med. Jan De Laffolie für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation. Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Joern Pons-Kuehnemann der Arbeitsgemeinschaft Medizinische Statistik der Justus-Liebig-Universität Gießen für seine Hilfe bei den statistischen Auswertungen. Einen besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. med. Dirk Faas für seine erstklassige Betreuung im Rahmen dieser Dissertation aussprechen. Zu jedem Zeitpunkt stand er mir hilfsbereit mit konstruktiven Vorschlägen und Kritik zur Seite.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch meinen Eltern, Sigrid Dietsch-Visser und Hans-Dieter Visser. Ich danke Euch für Eure liebevolle Unterstützung. Ohne euch wäre ich nie bis zu diesem Punkt gelangt. Dieser Dank gebührt ebenso meiner Tante Astrid Lux und meinem Onkel Walter Lux. Auch danke ich allen meinen Freunden für die Motivation, die sie mir gegeben haben.