

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Zentrum für Frauen, Kinder und Adoleszente
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Retrospektives Audit im Rahmen des klinikinternen
Qualitätsmanagements zum
Einfluss des Kolonisationsscreenings auf
mikrobiologische Diagnostik und
Antibiotika-Therapie der Late onset Sepsis
bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter
1.500 g**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2020**

vorgelegt von: Dominik Ferdinand Schöndorf
geb. am: 14.02.1982 in Zweibrücken

Tag der mündlichen Prüfung: 18.05.2020
Dekan: Prof. Dr. med. M. D. Menger
Erster Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Meyer
Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. S. Becker

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungen	9
Definitionen	12
Klassifikation multiresistenter gramnegativer Erreger (MRGN)	16
Kriterien der Surveillance (NEO-KISS)	17
1 Zusammenfassung	20
1.1 Abstract	23
2 Einleitung	26
2.1 Nosokomiale Infektionen bei sehr kleinen Frühgeborenen	26
2.1.1 Epidemiologie, Mortalität und Morbidität	26
2.1.2 Intrinsische Risikofaktoren	26
2.1.3 Exogene Risikofaktoren	27
2.1.4 Diagnose, Klassifikation und Erregerspektrum der Sepsis	30
2.2 Antibiotika zur Prophylaxe und Therapie	35
2.3 Multiresistente Erreger (MRE)	38
2.4 Surveillance als Kernkomponente der Infektionsprävention und -kontrolle	42
2.4.1 Kolonisationsscreening (KoS)	43
2.5 Antibiotic Stewardship (ABS)	46
2.5.1 Analyse des Antibiotikaverbrauchs	49
2.6 Fragestellungen des Audits	50
2.6.1 Primäre Fragestellungen	50
2.6.2 Sekundäre Fragestellungen	50
3 Material und Methoden	51
3.1 Studiengruppe einschließlich Antibiotic Stewardship (ABS)	51
3.2 Studienkonzept	51
3.2.1 Zwei selbstständige Dissertationen	52
3.3 Votum der Ethikkommission	52
3.4 Einschlusskriterien	53
3.5 Ausschlusskriterien	53
3.6 Identifikation der Patienten	54

3.7	Herkunft und Verarbeitung der Daten	54
3.8	Datenschutz	54
3.9	Klinische Variablen	54
3.9.1	Scoring und Schweregrade	54
3.9.2	Ziele der Surveillance.....	55
3.9.3	Device-Anwendungstage.....	55
3.9.4	Standard operation procedures	56
3.9.5	Drug Monitoring	56
3.10	Mikrobiologische Variablen.....	56
3.10.1	Patientenbezogene Befunde.....	56
3.10.2	Kolonisationsscreening (KoS) und multiresistente gramnegative Erreger (MRGN).....	56
3.10.3	Blutkulturdiagnostik.....	56
3.10.4	Central line-Diagnostik	57
3.10.5	Liquordiagnostik.....	57
3.11	Antibiotika-Verbrauch	58
3.11.1	Length of Therapy (LoT) und Days of Therapy (DoT)	58
3.11.2	Dosis (absolut und in g/100 Patiententage).....	58
3.12	NEO-KISS-Methodik.....	59
3.12.1	Berechnung von Kennziffern.....	60
3.13	Statistik	61
3.13.1	Kohorten und Gruppen	61
3.13.2	Testverfahren	61
4	Ergebnisse	63
4.1	Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings (KoS).....	63
4.1.1	Struktur.....	63
4.1.2	Komplikationen und Mortalität.....	66
4.1.3	Kolonisation und Sepsis durch multiresistente Erreger (MRE)	68
4.2	Sepsis und antibiotische Therapie in der Kohorte vor und nach Einführung des KoS.....	68
4.2.1	Sepsis, Devices, mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Therapie	69
4.2.2	Mikrobiologische Diagnostik der Sepsis	70
4.2.3	Antibiotische Therapie	76
4.3	Risikofaktoren einer Kolonisation durch multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) und den Zeitpunkt des Erstdachweises beeinflussende Faktoren	83

4.3.1	Postnatale Adaptation und Komplikationen	83
4.3.2	Sepsis, Devices, mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Therapie	84
4.3.3	Kategorien der Late onset Sepsis gemäß NEO-KISS	85
4.3.4	Days of Therapy (DoT) substanzspezifisch	85
4.3.5	Erstnachweis in Abhängigkeit von Sepsis und antibiotischer Therapie	86
4.4	Carbapeneme und andere Reserveantibiotika	89
4.4.1	Postnatale Adaptation.....	89
4.4.2	Sepsis, Devices, mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Therapie	90
4.4.3	Risikofaktoren für eine Carbapenem-Therapie	91
4.4.4	Carbapenem-Therapie ohne Vorliegen von Early onset Sepsis und/oder Late onset Sepsis...	92
4.4.5	Glykopeptide (Vancomycin und Teicoplanin).....	93
4.4.6	Acylureidopenicilline (Piperacillin/Tazobactam).....	93
4.4.7	Gyrasehemmer (Ciprofloxacin)	93
4.4.8	Oxazolidinone (Linezolid)	94
5	Diskussion.....	95
5.1	Einfluss des Kolonisationsscreenings (KoS) auf den Verbrauch von Reserveantibiotika	95
5.2	Struktur- und Prozessqualität.....	97
5.2.1	Einfluss des KoS auf Diagnostik und Antibiotika-Therapie der Sepsis.....	97
5.2.2	Sensitivität des KoS unter Antibiotika-Therapie.....	99
5.2.3	Praxis des KoS.....	99
5.2.4	Fehlendes Drug Monitoring.....	100
5.2.5	Teicoplanin zur Prophylaxe Central line-assoziiertes Blutstrominfektionen.....	101
5.2.6	Therapie mit Carbapenemen.....	101
5.3	Risikofaktoren der Kolonisation durch multiresistente gramnegative Erreger	102
5.4	Implementierung eines Antibiotic Stewardship (ABS)-Programms und Qualitätssicherung	102
5.5	Strukturelle Vergleichbarkeit und Limitationen	104
5.5.1	Morbidität und Mortalität.....	104
5.5.2	Epidemiologie und Erreger nosokomialer Infektionen.....	105
5.5.3	Antibiotika-Therapie.....	105
5.5.4	Limitationen	105
5.6	Ausblick.....	106
6	Literaturverzeichnis.....	107
7	Ergänzende Daten zur Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings (KoS)	122

7.1	Length of Therapy (LoT).....	122
7.2	Geburtsgewichtsklasse 1.000-1.499 g	123
7.3	Kennziffern gemäß NEO-KISS-Berechnung.....	125
7.4	Antibiotika-Anwendungsdichte gemäß NEO-KISS-Berechnung	126
7.5	Antibiotika-Verbrauch in g und g/100 Patiententage	127
8	Publikationen	129
9	Danksagung	130
10	Lebenslauf.....	131

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Definitionen A-C.....	12
Tabelle 2: Definitionen D-L.....	13
Tabelle 3: Definitionen M-S.....	14
Tabelle 4: Definitionen T-V.....	15
Tabelle 5: Phänotypische Resistenz-Klassifikation von <i>Enterobacteriaceae</i> und <i>Acinetobacter baumannii</i> ..	16
Tabelle 6: Phänotypische Resistenz-Klassifikation von <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16
Tabelle 7: Kriterien der klinischen Sepsis gemäß NEO-KISS	17
Tabelle 8: Kriterien der mikrobiologisch bestätigten Sepsis gemäß NEO-KISS	17
Tabelle 9: Kriterien der Sepsis durch <i>CoNS</i> gemäß NEO-KISS	18
Tabelle 10: Kriterien der Pneumonie gemäß NEO-KISS	18
Tabelle 11: Kriterien der Nekrotisierenden Enterokolitis gemäß NEO-KISS	19
Tabelle 12: Modifizierte Stadien der Nekrotisierenden Enterokolitis nach Bell	19
Tabelle 13: Anwendungsrate von Devices	60
Tabelle 14: Device-assoziierte Infektionsrate	60
Tabelle 15: Inzidenzdichte von Early Onset Sepsis und Late onset Sepsis.....	60
Tabelle 16: Anwendungsdichte von Antibiotika.....	60
Tabelle 17: Struktur der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings.....	63
Tabelle 18: Struktur der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings (Fortsetzung)	64
Tabelle 19: Komplikationen und Mortalität in den Kohorten	66
Tabelle 20: Sepsis-bedingte oder Sepsis-assoziierte Todesfälle und zugehörige Erregernachweise.....	67
Tabelle 21: Häufigkeit der Kolonisation durch multiresistente Erreger in der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings.....	68
Tabelle 22: Häufigkeit der Sepsis durch multiresistente Erreger in der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings	68
Tabelle 23: Sepsis, Devices und antibiotische Therapie in der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings	69
Tabelle 24: Station des Auftretens einer Late onset Sepsis vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings	70
Tabelle 25: Blutkulturen mit Nachweis je eines Erregers.....	73
Tabelle 26: Blutkulturen mit Nachweis von je zwei oder mehr Erregern	73
Tabelle 27: Liquordiagnostik vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings	74
Tabelle 28: Kategorien der Episoden einer Late onset Sepsis gemäß NEO-KISS.....	75
Tabelle 29: Nachweise innerhalb der Kategorie mikrobiologisch bestätigte Sepsis gemäß NEO-KISS	75
Tabelle 30: Days of Therapy (DoT) substanzspezifisch in der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings	81
Tabelle 31: Häufigkeit der Verordnung einer antibiotischen Therapie mit Anteil der retrospektiv unbekanntem Indikation	82
Tabelle 32: Postnatale Adaptation der Gruppe ohne MRGN und der Gruppe mit MRGN	83
Tabelle 33: Sepsis, Devices, mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Therapie nach Einführung des Kolonisationsscreenings, gruppiert nach MRGN-Status	84

Tabelle 34: Days of Therapy (DoT) substanzspezifisch nach Einführung des Kolonisationscreenings, gruppiert nach MRGN-Status	85
Tabelle 35: Häufigkeit des Nachweises eines MRGN nach Anzahl der Episoden einer Late onset Sepsis.....	86
Tabelle 36: Carbapenem-Therapie bei MRGN-Nachweis nach dem 7. Lebenstag.....	87
Tabelle 37: Cox-Regression des Einflusses der Length of Therapy (LoT) auf das Risiko des Erstnachweises eines MRGN.....	88
Tabelle 38: Cox-Regression des Einflusses der Days of Therapy (DoT) für Carbapeneme auf das Risiko des Erstnachweises eines MRGN	88
Tabelle 39: Postnatale Adaptation der Gruppe ohne Carbapeneme und der Gruppe mit Carbapenemen .	89
Tabelle 40: Sepsis, Device-Anwendung, mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Therapie, gruppiert nach Carbapenem-Therapie.....	90
Tabelle 41: Univariate logistische Regression der abhängigen Variable Einsatz eines Carbapenems	91
Tabelle 42: Übersicht der Fälle mit Carbapenem-Therapie ohne Vorliegen einer Sepsis.....	92
Tabelle 43: Übersicht der Fälle mit Carbapenem-Therapie ohne Vorliegen einer Sepsis (Fortsetzung)	93
Tabelle 44: Sepsis, Devices und antibiotische Therapie in der Geburtsgewichtsklasse 1.000-1.499 g vor und nach Einführung des Kolonisationscreenings	123
Tabelle 45: Days of Therapy (DoT) substanzspezifisch in der Geburtsgewichtsklasse 1.000-1.499 g vor und nach Einführung des Kolonisationscreenings	124
Tabelle 46: Sepsis-Dichte der Kohorten gemäß NEO-KISS-Berechnung.....	125
Tabelle 47: Device-Anwendungsrate der Kohorten gemäß NEO-KISS-Berechnung.....	125
Tabelle 48: Device-assoziierte Infektionsrate der Kohorten gemäß NEO-KISS-Berechnung	125
Tabelle 49: Antibiotika-Anwendungsdichte der Kohorten gemäß NEO-KISS-Berechnung	126
Tabelle 50: Antibiotika-Verbrauch der Kohorten in g und g/100 Patiententage	127
Tabelle 51: Antibiotika-Verbrauch der Kohorten in g und g/100 Patiententage (Fortsetzung).....	128
Tabelle 52: Verbrauch von Penicillin in den Kohorten in IE und IE/100 Patiententage	128

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Berechnung der Length of Therapy (LoT) und Days of Therapy (DoT) am Beispiel dreier Antibiotika	49
Abbildung 2: Balkendiagramm der mikrobiologischen Diagnostik bei Early onset Sepsis vor und nach Einführung des Kolonisationscreenings	71
Abbildung 3: Balkendiagramm der mikrobiologischen Diagnostik bei Late onset Sepsis vor und nach Einführung des Kolonisationscreenings	72
Abbildung 4: Boxplot der nach der Klasse des Geburtsgewichts stratifizierten Length of Therapy (LoT), gruppiert nach der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationscreenings	76
Abbildung 5: Boxplot der nach der Klasse des Geburtsgewichts stratifizierten Days of Therapy (DoT), gruppiert nach der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationscreenings	77
Abbildung 6: Boxplot der Length of Therapy (LoT) einer Episode Late onset Sepsis vor und nach Einführung des Kolonisationscreenings	78
Abbildung 7: Boxplot der nach MRGN-Status gruppierten Length of Therapy (LoT) einer Episode Late onset Sepsis vor und nach Einführung des Kolonisationscreenings	78
Abbildung 8: Boxplot der nach Blutkulturdiagnostik stratifizierten Length of Therapy (LoT) einer Episode Late onset Sepsis	79
Abbildung 9: Boxplot der nach CL-Diagnostik stratifizierten Length of Therapy (LoT) einer Episode Late onset Sepsis	80
Abbildung 10: Balkendiagramm der stationären Verweildauer in Tagen, der Length of Therapy (LoT) sowie der Days of Therapy (DoT) für Carbapeneme vor und nach Einführung des Kolonisationscreenings	82
Abbildung 11: Boxplot des Lebensstags eines MRGN-Erstnachweises nach Anzahl der Episoden einer Late onset Sepsis	86
Abbildung 12: Boxplot des Lebensstags eines MRGN-Erstnachweises nach Anzahl der Episoden einer Late onset Sepsis, gruppiert nach Carbapenem-Therapie	87
Abbildung 13: Boxplot der Length of Therapy (LoT) in der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationscreenings ohne Differenzierung nach Klasse des Geburtsgewichts	122

ABKÜRZUNGEN

ABS	Antibiotic Stewardship
ABT	Antibiotikatherapie
ANS	Atemnotsyndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (https://www.awmf.org/die-awmf.html , Abruf am 13.07.2019)
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BSI	Bloodstream infection, dt. Synonym Blutstrominfektion
CDC	Centers for Disease Prevention and Control, Atlanta (USA); (https://www.cdc.gov/about/default.htm , Abruf am 13.07.2019)
CL	Central line
CLABSI	Central line-associated bloodstream infection
CoNS	Coagulase-negative Staphylokokken
CPAP	Continous positive airway pressure
CRIB	Clinical risk index for babies
CRP	C-reaktives Protein
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V., Berlin (https://dgpi.de/ueber-uns/ , Abruf am 13.07.2019)
DoT	Days of Therapy
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control der EU, Solna (Schweden); (https://ecdc.europa.eu/en/about-ecdc , Abruf am 13.07.2019)
EOD	Early onset Disease
EOS	Early onset Sepsis
ESBL	Extended-spectrum beta-lactamase
FiO2	Fraktionelle inspiratorische O2-Konzentration (Schweregrad ANS)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin (https://www.g-ba.de/ueber-den-gba/ , Abruf am 13.07.2019)
GBS	Gruppe B-Streptokokken
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GHSA	Global Health Security Agenda (https://www.ghsagenda.org/ , Abruf am 13.07.2019)
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GNN	German Neonatal Network (https://www.vlbw.de/ , Abruf am 13.07.2019)
GNPI	Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (https://www.gnpi.de/cms2/ , Abruf am 13.07.2019)
HFNC	High flow nasal cannula
IfSG	Infektionsschutzgesetz

IMC	Intermediate care, dt. Synonym Intensivüberwachungspflege
IQR	Interquartile range; dt. Synonym Interquartilsabstand
IT	Informationstechnik
IUGR	Intrauterine growth restriction; dt. Synonym intrauterine Wachstumsrestriktion
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KoS	Kolonisationsscreening
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut, Berlin; (https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/KRINKO/krinko_node.html , Abruf am 13.07.2019)
LOD	Late onset Disease
LOS	Late onset Sepsis
LoT	Length of Therapy
MALDI-TOF-MS	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight - Mass Spectrometry
MRE	Multiresistente(r) Erreger
MRGN	Multiresistente(r) gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NAK	Nabelarterienkatheter
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NEO-KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System für nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen <1.500 g auf Intensivstationen, Modul des NRZ (https://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/neo-kiss/ , Abruf am 29.02.2019)
NI	Nosokomiale Infektion(en)
NICU	Neonatal intensive care unit; dt. Synonym Neonatologische Intensivstation
NIPPV	Non-invasive positive pressure ventilation
NIV	Nicht-invasive Ventilation
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Berlin (https://www.nrz-hygiene.de/nrz/vorstellung/ , Abruf am 13.07.2019)
NVK	Nabelvenenkatheter
OP	Operation
PAP	Perioperative antibiotische Prophylaxe
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PICC	Peripherally inserted central catheter, dt. Synonym Zentralvenöser Einschwemmkatheter (ZVEK)
PVK	Peripherer Venenverweilkatheter
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie

QM	Qualitätsmanagement
RKI	Robert Koch-Institut, Berlin; (https://www.rki.de/DE/Content/Institut/institut_node.html , Abruf am 13.07.2019)
ROP	Retinopathy of prematurity, dt. Synonym Frühgeborenenretinopathie
SGA	Small for gestational age
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SOP	Standard operation procedure
SSW	Schwangerschaftswoche
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes (http://www.uks.eu/de/ , Abruf am 13.07.2019)
VAP	Ventilator associated pneumonia
VLWBI	Very low birth weight infant
VPS	Ventrikuloperitonealer (VP-) Shunt
VRE	<i>Vancomycin- (bzw. Glykokpeptid-) resistente Enterokokken</i>

DEFINITIONEN

Tabelle 1: Definitionen A-C

Amnioninfektionssyndrom	Mikrobiell bedingte akute Chorioamnionitis, zumeist vaginal ascendierend, symptomatisch durch vorzeitige Wehentätigkeit und maternales Fieber (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE, 2019; KIM et al., 2015)
Antibiotic Stewardship	Sicherung eines rationalen und restriktiven, leitlinienkonformen Antibiotika-Einsatzes in der stationären Kinder- und Jugendmedizin durch ein strukturell und personell angemessen ausgestattetes Programm (DGPI, 2019; SIMON et al., 2018)
Apgar-Score	Score der postnatalen Adaptation für Neugeborene (APGAR, 1953)
Audit	Strukturierte Überprüfung von Arbeitsabläufen im Rahmen des Qualitätsmanagements
Beatmungs-assoziierte Pneumonie (engl. ventilator associated pneumonia)	Pneumonie während einer Beatmung, umfasst invasive (Endotracheltubus) und nicht-invasive (NIV) Beatmungsformen
Bloodstream infection	Infektion mit Nachweis eines Infektionserregers in der Blutkultur unabhängig vom Schweregrad der Infektion
Central line	Umfasst NVK und PICC
Central line-associated bloodstream infection	Blutstrominfektion beim Vorliegen einer CL
CL-assoziierte Sepsis	Sepsis während des Vorliegens einer CL oder bis zu 48 h nach seiner Entfernung
Clinical risk index for babies	Score der postnatalen Adaptation für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht ≤ 1.500 g und/oder einem Gestationsalter < 31 SSW (COCKBURN F. , 1993)
CL-Wechsel	Anzahl der Prozeduren, bei denen je 1 PICC entfernt und 1 neuer PICC gelegt wurde; Surrogatparameter des Verdachts auf Vorliegen einer CLABSI

Tabelle 2: Definitionen D-L

Days of Therapy (DoT)	Tag mit Gabe mindestens eines systemisch wirksamen Antibiotikums unter Berücksichtigung jeder systemisch wirksamen antibiotischen Substanz (bei Kombinationstherapie) <i>Beispiel: 3 Tage mit Ampicillin/Sulbactam plus Gentamicin, gefolgt von 3 Tagen Meropenem = 9 DoT</i>
Devices	In der intensivmedizinischen Behandlung eingesetzte Medizinprodukte deren Anwendung mit einem erhöhten Risiko für nosokomiale Infektionen assoziiert ist. Beispiele: Gefäßkatheter, Endotrachealtubus und HFNC, Magensonde, Blasenkatheter, Rickham-Reservoir, VP-Shunt
Diagnostic Stewardship	Einsatz ausschließlich evidenzbasierter Methoden bei der mikrobiologischen Diagnostik unter Berücksichtigung von Sensitivität, Spezifität, Vorhersagewerten und therapeutischer Relevanz (BERNER et al., 2018; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019)
Drug Monitoring	Steuerung der Dosierung von Medikamenten mittels Bestimmung der Serumspiegel
Early onset Disease	Sonderfall der EOS, ausgelöst durch Gruppe B-Streptokokken innerhalb der ersten 6 Lebenstage
Early onset Sepsis	Sepsis innerhalb der ersten 72 h nach Geburt
Extremely low birth weight infant	Geburtsgewicht <1.000 g
Frühgeburtlichkeit	Geburt mit einem Gestationsalter <37 SSW bzw. <259 Tagen
Interquartile range	Interquartilsabstand, 25.-75. Perzentile
Intrauterine growth restriction	SGA plus pathologische Doppler-Sonografie
Late onset Disease	Sonderfall der LOS, ausgelöst durch Gruppe B-Streptokokken ab dem 7. Lebenstag
Late onset Sepsis	Sepsis ab 72 h nach Geburt
Length of Therapy (LoT)	Tag mit Gabe mindestens eines systemisch wirksamen Antibiotikums ohne Berücksichtigung der Anzahl verschiedener antibiotischer Substanzen (bei Kombinationstherapie) <i>Beispiel: 3 Tage mit Ampicillin/Sulbactam, gefolgt von 3 Tagen Gentamicin = 6 LoT</i>

Tabelle 3: Definitionen M-S

Multiresistente(r) Erreger	Erreger mit Resistenzen gegen mindestens 2 Antibiotikaklassen, die in der empirischen Therapie routinemäßig verwendet werden (BERNER et al., 2018), z. B. MRSA, VRE, MRGN
Nicht-invasive Ventilation	Atemunterstützung ohne Endotrachealtubus, verabreicht über nasale Kanülen (HFNC), Maske oder Rachen-Tubus (Modi NIPPV und CPAP)
NIV-assoziierte Pneumonie	Pneumonie während einer nicht-invasiven Beatmung; Bei Vorliegen von Tubus und NIV am gleichen Tag wurde der Tubus und nicht die NIV gezählt, da der Tubus das invasivere Device war
Nosokomiale Infektion	Im Krankenhaus erworbene Infektion, in der Neonatologie definiert als Auftreten >72 h nach Geburt
PVK-assoziierte Sepsis	Sepsis während des Vorliegens einer PVK; lag gleichzeitig eine CL vor, so wurde diese und nicht die PVK gezählt, da die PVK das weniger invasive Device ist.
Qualitätsmanagement	Alle organisatorischen Maßnahmen, welche die fachliche Qualität von Prozessen gemäß des wissenschaftlichen Erkenntnisstands in medizinischen Einrichtungen sicherstellen und weiterentwickeln (u.a. SGB V, §135a, Verpflichtung der Leistungserbringer zur Qualitätssicherung, www.gesetze-internet.de/sgb_5/135a.html , BMJV, Abruf am 26.02.2019)
Small for gestational age	Gestationsaltersbezogenes Geburtsgewicht < 10. Perzentile
Standard operation procedure	Verbindliche schriftliche Beschreibung zur Standardisierung eines Vorgangs inklusive Ergebnisüberprüfung und Dokumentation (https://de.wikipedia.org/wiki/Standard_Operating_Procedure , Abruf am 03.06.2019)
Surveillance	Systematische Erfassung, Auswertung und Interpretation relevanter Daten zu nosokomialen Infektionen mit Feedback an die Behandler zur Verbesserung der Versorgungsqualität (www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/ , Abruf am 03.06.2019)

Tabelle 4: Definitionen T-V

Tage CL	Lebenstage mit Anwendung einer CL (NVK und PICC) für ≥ 6 h
Tage NIV	Lebenstage mit Anwendung einer nicht-invasiven Beatmung für ≥ 6 h
Tage OP	Lebenstage mit Operationen, anlässlich derer mindestens an 1 Tag mindestens 1 systemisch wirksames Antibiotikum verabreicht wurde
Tage PVK	Lebenstage mit Anwendung einer PVK für ≥ 6 h
Tage Rickham	Lebenstage mit Anwendung eines Rickham-Reservoirs
Tage Tubus	Lebenstage mit Anwendung eines Endotrachealtubus für ≥ 6 h
Tage VP-Shunt	Lebenstage mit Anwendung eines VP-Shunts
Tubus-assoziierte Pneumonie	Pneumonie während der Beatmung über einen Endotrachealtubus
Very low birth weight infant	Geburtsgewicht <1.500 g

KLASSIFIKATION MULTIRESISTENTER GRAMNEGATIVER ERREGER (MRGN)

Tabelle 5: Phänotypische Resistenz-Klassifikation von *Enterobacteriaceae* und *Acinetobacter baumannii*

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	2MRGN NeoPäd	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	R
Cephalosporine der 3./4. Generation	Cefotaxim oder Ceftazidim	R	R	R
Carbapeneme	Imipenem oder Meropenem	S	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	S	R	R

R: Resistent oder intermediär sensibel; S: Sensibel; nach (KRINKO, 2013a)

Tabelle 6: Phänotypische Resistenz-Klassifikation von *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	2MRGN NeoPäd	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	*	R
Cephalosporine der 3./4. Generation	Cefotaxim oder Ceftazidim	R		R
Carbapeneme	Imipenem oder Meropenem	S		R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	S		R

*Nur 1 der 4 Antibiotikagruppen sensibel; R: Resistent oder intermediär sensibel; S: Sensibel; nach (KRINKO, 2013a)

KRITERIEN DER SURVEILLANCE (NEO-KISS)

Sepsis

Tabelle 7: Kriterien der klinischen Sepsis gemäß NEO-KISS

Suche nach Fokus und Therapie	<ul style="list-style-type: none"> - Beginn einer antimikrobiellen Therapie für 5 Tage - Blutkultur negativ oder nicht durchgeführt - Kein anderer Fokus
Klinische Zeichen	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatur >38 °C oder <36.5 °C oder mehrfach Notwendigkeit der Anpassung des Inkubators - Tachykardie (>200/min) oder neue oder vermehrte Bradykardien (<80/min) - Rekapillarisierungszeit >2s - Neue oder vermehrte Apnoen (>20 s) - Unerklärte metabolische Azidose (BE <-10 mmol/l) - Neue Hyperglykämie (>140 mg/dl) - Andere: auffälliges Kolorit, CRP >20 mg/l, neue Oxygenierungsstörung, Verschlechterung des Allgemeinzustands, Apathie oder Irritabilität

Diagnose einer **klinischen Sepsis**, wenn alle 3 Kriterien der Suche nach Fokus und Therapie plus 2 der klinische Zeichen (GASTMEIER, 2016)

Tabelle 8: Kriterien der mikrobiologisch bestätigten Sepsis gemäß NEO-KISS

Nachweis	Isolation eines Erregers außer CoNS aus Blut oder Liquor
Klinische Zeichen	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatur >38 °C oder <36.5 °C oder mehrfach Notwendigkeit der Anpassung des Inkubators - Tachykardie (>200/min) oder neue oder vermehrte Bradykardien (<80/min) - Rekapillarisierungszeit >2s - Neue oder vermehrte Apnoen (>20 s) - Unerklärte metabolische Azidose (BE <-10 mmol/l) - Neue Hyperglykämie (>140 mg/dl) - Andere: auffälliges Kolorit, CRP >20 mg/l, neue Oxygenierungsstörung, Verschlechterung des Allgemeinzustands, Apathie oder Irritabilität

Diagnose einer **mikrobiologisch bestätigten Sepsis**, wenn Erregernachweis plus 2 der klinischen Zeichen (GASTMEIER, 2016)

Tabelle 9: Kriterien der Sepsis durch CoNS gemäß NEO-KISS

Nachweis	CoNS als einziger Erreger aus Blut
Labor	<ul style="list-style-type: none"> - CRP >20 mg/l - Leukozyten <5000/µl - Thrombozyten <100.000/µl
Klinische Zeichen	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatur >38 °C oder <36.5 °C oder mehrfach Notwendigkeit der Anpassung des Inkubators - Tachykardie (>200/min) oder neue oder vermehrte Bradykardien (<80/min) - Rekapillarisierungszeit >2s - Neue oder vermehrte Apnoen (>20 s) - Unerklärte metabolische Azidose (BE <-10 mmol/l) - Neue Hyperglykämie (>140 mg/dl) - Andere: auffälliges Kolorit, CRP >20 mg/l, neue Oxygenierungsstörung, Verschlechterung des Allgemeinzustands, Apathie oder Irritabilität

Diagnose einer **Sepsis durch CoNS**, wenn Nachweis plus 1 der genannten Laborwerte plus 2 klinische Zeichen. In NEO-KISS aufgeführte (GASTMEIER, 2016), am UKS aber nicht übliche Untersuchungen (Interleukin, I/T-Ratio) wurden nicht berücksichtigt.

Pneumonie

Tabelle 10: Kriterien der Pneumonie gemäß NEO-KISS

Radiologisch	<ul style="list-style-type: none"> - Neues oder zunehmendes Infiltrat - Verschattung - Flüssigkeit interlobär oder pleural
Oxygenierungsstörung	Erhöhung der FiO ₂ >10 % oder Beginn einer Beatmung
Klinische Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> - Neue oder zunehmende Bradykardie (<80/min) oder Tachykardie (>200/min) - Neue oder zunehmende Tachypnoe (>60/min) oder Apnoen (>20s) - Neue oder zunehmende Dyspnoe (Einziehungen, Nasenflügeln, Stöhnen) - Zunahme des Absaugbedarfs - Erregernachweis aus Trachealsekret - CRP >20 mg/l

Für die Diagnose erforderlich: 1 radiologisches Kriterium plus Oxygenierungsstörung plus 4 Kriterien der klinischen Untersuchung. In NEO-KISS aufgeführte (GASTMEIER, 2016), am UKS aber nicht übliche Untersuchungen (Pathologie Trachealsekret und Labor I/T-Ratio) wurden nicht berücksichtigt.

Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Tabelle 11: Kriterien der Nekrotisierenden Enterokolitis gemäß NEO-KISS

Klinisch	Erbrechen Magenreste Geblähtes Abdomen Flankenrötung Okkultes oder makroskopisch sichtbares Blut im Stuhl
Radiologisch	Pneumoperitoneum Pneumatosis intestinalis Stehende Darmschlingen
Histologisch	Aus Untersuchung eines OP-Präparats

Diagnose bei Vorliegen 1 radiologischen plus 2 klinischen Zeichen oder histologisch (GASTMEIER, 2016)

Tabelle 12: Modifizierte Stadien der Nekrotisierenden Enterokolitis nach Bell

Bell	Allgemeinsymptome	Gastrointestinale Symptome	Radiologische Zeichen
I	Apnoe, Bradykardie, Temperaturinstabilität	zunehmende Magenreste, okkultes Blut im Stuhl, leicht geblähtes Abdomen	Unauffällig bis Subileus
II	Thrombozytopenie, Azidose, Oligurie, Hypotension, Gerinnungsstörung	Blut im Stuhl, Ileus	Pneumatosis intestinalis, Pneumatosis hepatis
III	Schock	Perforation	Pneumoperitoneum

Stadium I bedeutet Verdachtsfall, ab Stadium II liegt eine definitive NEC vor; nach (GORDON et al., 2007)

1 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Seit 2012 empfiehlt die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) für auf der neonatologischen Intensivstation (NICU) behandelte Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g (Very low birth weight infants, VLBWI) ein wöchentliches Kolonisationscreening (KoS) auf multiresistente (MRE) und besonders pathogene Erreger. Unter MRE werden subsummiert: multiresistente gramnegative Erreger (MRGN), *Methicillin-resistenter S. aureus* (MRSA) und *Vancomycin-resistente Enterokokken* (VRE). Die beiden Ziele des KoS sind: 1. Prävention der horizontalen Transmission und nachfolgenden nosokomialen Infektion (NI); 2. Wirksame empirische Antibiotikatherapie (ABT) von NI bei VLBWI mit vorbestehender MRE-Kolonisation. Es wird diskutiert, ob das KoS dem Konzept des Antibiotic Stewardship (ABS) dadurch entgegenwirkt, dass vermehrt Reserveantibiotika wie Carbapeneme als empirische ABT eingesetzt werden, wenn bei durch MRGN kolonisierten VLBWI eine NI auftritt. Carbapeneme sollten ausschließlich bei NI durch MRGN oder bei NI mit Organversagen eingesetzt werden.

Fragestellungen: Auswirkung des KoS auf die ABT, insbesondere den Einsatz von Reserveantibiotika; Auswirkung des KoS auf mikrobiologische Diagnostik und ABT der Late onset sepsis (LOS); Prävalenz von MRE-Kolonisation und durch MRE verursachter NI; Risikofaktoren der MRGN-Kolonisation; Einfluss der ABT auf den MRGN-Erstnachweis; Indikationen einer Carbapenem-Therapie; Standard operation procedures (SOPs) und Drug Monitoring; Identifikation für das Qualitätsmanagement (QM) relevanter Prozesse auch zur Vorbereitung der Einführung eines ABS-Programms.

Material und Methodik: Retrospektive Kohortenanalyse aller 3 Jahre vor (2009-2011) bis 3 Jahre nach Einführung des KoS (2012-2014) auf der NICU und der neonatologischen Intermediate Care (IMC), Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, behandelten VLBWI. Untersuchung der ABT in Form der Length of Therapy (LoT), Days of Therapy (DoT) in Abhängigkeit von NI, Device-Anwendung und Diagnostik bei Verdacht auf LOS (Blutkultur, Spitzen zentraler (Central line, CL) Gefäßkatheter).

Ergebnisse: Verglichen mit der Kohorte vor Einführung (n=191) zeigte sich nach Einführung des KoS (n=201) eine signifikante Abnahme von LoT ($p<0,001$) und DoT ($p<0,001$). Dies war durch die signifikante Abnahme von LoT ($p<0,001$) und DoT ($p<0,001$) in der Geburtsgewichtsklasse 1.000-1.499 g bedingt; in dieser waren die DoT für Carbapeneme ($p=0,009$) und Teicoplanin ($p=0,040$) signifikant niedriger, was durch eine signifikante seltenere LOS ($p=0,025$) verursacht wurde. In den beiden anderen Geburtsgewichtsklassen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der LoT ($p=1,000$ für VLBWI <500 g, $p=0,754$ für VLBWI von 500-999 g). Die DoT für Carbapeneme war in der Gesamtkohorte nach

Einführung des KoS nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,341$). Signifikante Unterschiede in der ABT nach Einführung des Kos fanden sich in der Gesamtkohorte nur als höhere DoT für Cefuroxim ($p=0,003$) und niedrigere DoT für Ciprofloxacin ($p=0,046$).

Die Kohorte nach Einführung des KoS wies ein signifikant niedrigeres medianes Geburtsgewicht (1.060 g vs. 1.120 g, $p=0,046$) und eine signifikant längere Verweildauer (68 Tage vs. 61 Tage, $p=0,015$) auf. Mit Ausnahme der Geburtsgewichtsklasse 1.000-1.499 g bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,948$) in der LOS-Prävalenz ($n=77$ vs. $n=95$). Die Anwendungsrate der Devices CL ($p=0,079$), periphere Venenverweilkanüle [PVK ($p=0,209$)] und ihre Assoziation zu einer Sepsis (CL: $p=0,611$, PVK: $p=0,071$) war nicht signifikant unterschiedlich.

Die Praxis der Blutkultur- und CL-Diagnostik bei LOS unterschied sich nach Einführung des KoS nicht signifikant von derjenigen vor Einführung: Eine Blutkulturdiagnostik wurde bei 61 % vs. 59 % ($p=0,916$) der Episoden, eine CL-Diagnostik bei 93,5 vs. 94,7 % ($p=0,916$) der Episoden durchgeführt.

In der Gesamtkohorte ($n=392$) wurde bei 91 VLBWI ein MRGN nachgewiesen; hiervon 55 nach Einführung des KoS (2MRGN in 83/91 (91,2 %) der Fälle).

Eine LOS durch zuvor im KoS nachgewiesene MRE wurde nicht beobachtet; zwei Blutstrominfektionen (BSI) durch MRGN waren zugleich der Erstnachweis.

Im KoS MRGN-positive VLBWI ($n=55$) wiesen verglichen mit MRGN-negativen ($n=146$) eine signifikant längere Verweildauer auf NICU ($p=0,002$) und IMC ($p=0,015$) auf; Geburtsgewicht ($p=0,147$) und Gestationsalter ($p=0,197$) waren nicht signifikant verschieden. Die Anwendungsrate von CL ($p=0,001$) und PVK ($p=0,001$) war bei MRGN-positiven VLBWI signifikant höher, die LOS-Prävalenz ($p=0,067$) hingegen nicht signifikant verschieden. Die LoT war signifikant länger ($p=0,001$), die DoT ($p=0,001$) signifikant höher; der Einsatz von Ampicillin/Sulbactam (DoT, $p=0,002$) und Gentamicin (DoT, $p=0,021$) war signifikant mit dem Nachweis eines MRGN assoziiert.

Ein MRGN wurde im KoS im Median am 43. Lebenstag (Interquartilsabstand 26-86, Min. 1, Max. 133) nachgewiesen; je länger die LoT ($p=0,020$) und je höher die DoT für Carbapeneme ($p=0,023$), desto signifikant später war der Erstnachweis.

Eine ABT mit Carbapenemen ($n=122$) war in der Gesamtpopulation signifikant häufiger, je niedriger Geburtsgewicht ($p<0,001$) und Gestationsalter ($p<0,001$) und je höher die Anwendungsrate von CL ($p<0,001$) und PVK ($p<0,001$) waren. Carbapeneme wurden bei MRGN-positiven VLBWI nicht signifikant häufiger ($p=0,167$) eingesetzt; ihr Einsatz war auch zumeist nicht durch MRGN-Positivität im KoS begründet.

SOPs zu Blutkulturdiagnostik und ABT der LOS lagen nicht vor; Vancomycin und Gentamicin wurden ohne ein Drug Monitoring eingesetzt. Die Gesamtkohorte weist abgesehen von der

seltene nekrotisierende Enterokolitis (n=10; nur Verdachtsfälle) keine strukturellen Besonderheiten auf.

Schlussfolgerungen: Die Einführung des KoS führte weder zu einer Verbrauchszunahme von Reserveantibiotika noch zu einer Änderung der Blutkultur- und CL-Diagnostik der LOS. Mit Ausnahme von VLBWI der Geburtsgewichtsklasse 1.000-1.499, welche nach Einführung des KoS eine Abnahme der LOS-Prävalenz unbekannter Ursache aufwies, war der ausbleibende Verbrauchsanstieg in den anderen Geburtsgewichtsklassen und der Gesamtkohorte nicht durch eine niedrigere Rate von NI bedingt.

Da der Erstdnachweis eines MRGN im KoS überwiegend erst nach der kritischen Phase der Intensivtherapie erfolgte, hatte dieser offensichtlich keine Auswirkung mehr auf den Einsatz von Carbapenemen.

Verweildauer und LoT, insbesondere DoT für Ampicillin/Sulbactam und DoT für Gentamicin, wurden als Risikofaktoren der MRGN-Kolonisation identifiziert.

Eine Carbapenem-Therapie führte zu einem signifikant späteren MRGN-Erstdnachweis; dies könnte darauf hindeuten, dass MRGN im KoS solange nicht nachgewiesen wurden, wie eine gegen MRGN wirksame Carbapenem-Therapie erfolgte. Es sollte durch weitere Studien untersucht werden, ob die Sensitivität des KoS während einer gegen die zu untersuchenden Pathogene wirksamen ABT reduziert ist.

Als QM-relevante Prozesse wurde das Fehlen von SOPs und Drug Monitoring sowie das Missverhältnis von Blutkultur- zu CL-Diagnostik identifiziert. Die Einführung eines ABS-Programms erfordert Investitionen in Strukturen (patientenbezogene elektronische Verordnung der ABT, SOPs) und Personal (infektiologische Audits).

1.1 Abstract

Background: Since 2012, the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO, Germany) recommends a weekly colonization screening (KoS) for multidrug-resistant (MRE) and highly pathogenic bacteria in very low birth weight (< 1.500 g) infants (VLBWI). The term “MRE” refers to multidrug-resistant gram-negative pathogens (MRGN), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant enterococci (VRE). The KoS serves two purposes: 1. Prevention of horizontal transmission and subsequent nosocomial infection (NI); 2. Effective empirical antibiotic therapy (ABT) of NI in VLWBI with a history of MRGN colonization. There is an ongoing debate whether MRGN colonization increases the use of carbapenems as a first-line treatment when NI is suspected; such an increase would be in stark contrast to the concept of antibiotic stewardship (ABS). Carbapenems should be reserved for the empiric treatment of NI caused by MRGN or NI complicated by organ failure.

Objectives: To assess the impact of KoS on ABT, in particular on the use of third-line antibiotics; to determine its impact on microbiologic diagnostics and on ABT of late onset sepsis (LOS); to evaluate the prevalence of MRE colonization and NI caused by MRE; to determine risk factors of MRGN colonization; to assess factors influencing the first detection of MRGN; to determine the use of carbapenems; to evaluate standard operation procedures (SOPs) and drug monitoring; to identify relevant issues for quality management (QM) prior to the implementation of an ABS program.

Methods: Retrospective cohort analysis of all VLBWI treated 3 years before (2009-2011) and 3 years after the introduction of the KoS (2012-2014); Site: Tertiary NICU and neonatal intermediate care (IMC) Unit, Department of General Pediatrics and Neonatology, University Hospital of Saarland; assessment of ABT [Length of Therapy (LoT) and Days of Therapy (DoT)] with regard to occurrence of NI, use of intravascular devices and microbiologic diagnostics (blood culture, tips of central vascular catheters, CL) when LOS was suspected.

Results: Compared to the cohort prior to introduction of the KoS (n=191), a significant decrease in LoT (p<0.001) and DoT (p<0.001) was seen thereafter (n=201). This was due to a significant decrease in LoT (p<0.001) and DoT (p<0.001) in the birth weight category of 1,000-1,499 g; in this weight category, the DoT for carbapenems (p=0.009) and teicoplanin (p=0.040) were significantly lower, which was caused by a significantly rarer occurrence of LOS (p=0.025). In the other two birth weight categories, no significant difference in LoT (p=1,000 for the category of <500 g, p=0.754 for the category of 500-999 g) was seen.

In the total cohort, the DoT for carbapenems was not significantly different (p=0.341) after introduction of the KoS; significant differences in ABT were only noted for a higher DoT for cefuroxime (p=0.003) and a lower DoT for ciprofloxacin (p=0.046).

After the introduction of the KoS, a significantly lower median birth weight (1,060 g vs. 1,120 g, $p=0.046$) and a significantly longer in-hospital stay (68 days vs. 61 days, $p=0.015$) were seen. Apart from the birth weight category of 1,000-1,499 g, there was no significant difference ($p=0.948$) in LOS prevalence ($n=77$ vs. $n=95$). The use of CLs ($p=0.079$) and peripheral intravenous cannulas [PVK ($p=0.209$)] and their association with sepsis (CL: $p=0.611$, PVK: $p=0.071$) were not significantly different.

Microbiologic evaluation of suspected LOS (blood culture and CL tips) was not significantly affected by the KoS ($p=0.916$): Blood culture was performed in 61,0 % vs. 59,0 % ($p=0,916$) of episodes, CL diagnostics in 93,5 vs. 94,7 % ($p=0,916$).

In the total study cohort ($n=392$), MRGN was detected in 91 VLBWI (55 by KoS) with 83/91 (91.2 %) being 2MRGN. There was no case of a LOS caused by MRE previously detected by KoS; two bloodstream infections (BSI) caused by MRGN were not detected by KoS.

MRGN-positive VLBWI ($n=55$, after introduction of the KoS) spent significantly more time in NICU ($p=0.002$) and IMC ($p=0.015$) compared to MRGN-negative ones ($n=146$); birth weight ($p=0.147$) and gestational age ($p=0.197$) did not significantly differ between the two groups. The use of CL ($p=0.001$) and PVK ($p=0.001$) was significantly higher in MRGN-positive VLBWI, but the LOS prevalence ($p=0.067$) was not significantly different. LoT ($p=0.001$) was significantly longer, DoT ($p=0.001$) significantly higher in MRGN-positive VLBWI; the use of ampicillin/sulbactam (DoT, $p=0.002$) and gentamicin (DoT, $p=0.021$) was significantly associated with the detection of MRGN.

Median time of detection of MRGN by KoS was 43 days of life (interquartile range 26-86, min. 1, max. 133): the longer the LoT ($p=0.020$) and the higher the DoT for carbapenems ($p=0.023$), the later the first detection by KoS.

Carbapenems were frequently used in the total study cohort ($n=122$) with a significant association with lower birth weight ($p<0.001$), lower gestational age ($p<0.001$), and more frequent use of CL ($p<0.001$) and PVK ($p<0.001$). In contrast, carbapenems were not used significantly more frequently in MRGN-positive VLBWI ($p=0.167$); their use was also mostly not due to MRGN positivity in the KoS.

SOPs for blood culture diagnostics and for ABT of LOS were not available; vancomycin and gentamicin were used without drug monitoring. The total study cohort showed no unusual demographic characteristics - aside from the rareness of necrotizing enterocolitis ($n=10$; only suspected cases, no surgery required).

Conclusions: Neither an increase in the use of third-line antibiotics, nor a modification of microbiologic diagnostics of suspected LOS (blood culture and CL tips) were seen after introduction of the KoS. Aside from the birth weight category of 1,000-1,499 demonstrating a lower LOS prevalence of unknown cause, changes in the rate of NI did not account for the use of third-line antibiotics in the other categories of birth weight and the total cohort.

Since first detection of MRGN by the KoS mainly occurred after the critical phase of intensive care therapy, it did not influence the use of carbapenems.

In-hospital stay, LoT, DoT for ampicillin/sulbactam and DoT for gentamicin were identifiable risk factors for MRGN colonization.

Carbapenems significantly delayed the first detection of MRGN; this suggests that MRGN are not detected by KoS while Carbapenems – effective against MRGN – are used. Further studies are required to verify that the sensitivity of KoS is reduced by ABT if ABT is effective against the pathogens targeted by KoS.

Lack of SOPs and drug monitoring as well as a mismatch between blood culture diagnostics and CL diagnostics were QM-relevant processes. The introduction of an ABS program requires investments in adequate infrastructure (e.g., patient-based electronic prescription of ABTs, SOPs) and human resources (e.g., infectiological audits).

2 EINLEITUNG

2.1 Nosokomiale Infektionen bei sehr kleinen Frühgeborenen

2.1.1 Epidemiologie, Mortalität und Morbidität

Pro Jahr werden in Deutschland etwa 8.500 Frühgeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (unter 1500 g, Very low birth weight infants, VLBWI) geboren, was ca. 0,8-1,5 % der Lebendgeborenen entspricht (GEFFERS, 2018). Mit einem Anteil von 61 % an allen auf neonatologischen Intensivstationen (NICU) auftretenden nosokomialen Infektionen (NI) und einer Inzidenz von 21-30 % stellen sie sowohl innerhalb der Neonatologie als auch auf alle stationär behandelten Patienten bezogen eine Hochrisikopopulation dar (GEFFERS, 2014; GEFFERS, 2018; KRINKO, 2007). Die Fortschritte in der Intensivtherapie haben die Mortalität der VLBWI auf heute 10-15 % reduziert. NI (wie die Late-onset Sepsis, LOS oder die nekrotisierende Enterokolitis, NEC) sind in 11-21 % unmittelbare oder mittelbare Todesursache (CHRISTOPH et al., 2013). Schwab et al. beschrieben für die am Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System für VLBWI (NEO-KISS) teilnehmenden NICU im Zeitraum von 2000-2011 eine Mortalität von 6,6 %, wobei wiederum 1,4 % dieser Todesfälle durch Blutstrominfektionen (BSI) und 14,7 % durch die NEC bedingt waren (SCHWAB et al., 2015). Die Letalität der Early onset sepsis (EOS) wird mit 11-26 %, die der LOS mit 9-15 % angegeben (HORNIK et al., 2012).

Aufgrund des Auftretens am Lebensanfang ist die Sepsis-assoziierte Morbidität individuell und epidemiologisch relevant: Überlebende einer Sepsis inklusive Meningitis leiden signifikant häufiger an infantiler Zerebralparese, psychomotorischer Retardierung, Taubheit und Sehbehinderung (ALSHAIKH et al., 2013; DONG et al., 2019; GLIKMAN et al., 2019; MARCHANT et al., 2013; MITHA et al., 2013; WYNN, POLIN, 2019); 4-14 % neurologischer Folgeerkrankungen von VLBWI werden auf eine Sepsis zurückgeführt (HALLER et al., 2016). Bereits durch ihre Intensivtherapie gehören VLBWI zu den Patienten des Gesundheitssystems mit den höchsten Therapiekosten, wozu auch die direkten Kosten der LOS beitragen (JOHNSON et al., 2013; MARCHANT et al., 2013; POLIN et al., 2012b). Im weiteren Verlauf ihres Lebens ergeben sich infolge des Bedarfs an medizinischer, psychosozialer und pädagogischer Unterstützung erhebliche Folgekosten (JOHNSON et al., 2013).

2.1.2 Intrinsische Risikofaktoren

Geburtsgewicht, Gestationsalter und intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) sind unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer Late onset sepsis (LOS) (BAIZAT et al., 2019; CHRISTOPH et al., 2013): Die Inzidenz nosokomialer Infektionen steigt von 12 % in der Geburtsgewichtsklasse 1.000-1.499 g auf bis zu 44 % bei Frühgeborenen <500 g (GEFFERS et al., 2014). Passend hierzu wurden 2008-2012 auf 1.000 Patiententage bezogen folgende Inzidenzdichten der nosokomialen Sepsis in NEO-KISS verzeichnet: 3,2 in

der Geburtsgewichtsklasse 1.000-1.499 g, 5,6 in der Klasse 500-999 g und 8,4 in der Klasse <500 g (GEFFERS et al., 2014).

Wie die anderen Organsysteme muss sich auch die Abwehrfunktion des intrauterin Toleranzdominierten Immunsystems postnatal adaptieren und entwickeln (ADAMS, BASSLER, 2019; CHRISTOPH et al., 2013; WYNN et al., 2013). Folgende Abweichungen humoraler und zellulärer Faktoren sind unter anderem beschrieben: Verringerung von IgA, IgG, Komplement, antimikrobieller Peptide; Identifikation der Lipopolysaccharide gramnegativer Erreger durch Toll-like-Rezeptoren; Granulopoese - insbesondere im Fall einer Sepsis; Phagozytosekapazität von Granulozyten und Monozyten; Proliferation und Zytotoxizität von Lymphozyten (ADAMS, BASSLER, 2019; CHRISTOPH et al., 2013; MARCHANT et al., 2013; RAN et al., 2019; SHANE et al., 2017; TISSIERES et al., 2012). Hieraus resultiert beispielsweise eine vorwiegend neonatal bestehende Gefährdung durch bestimmte Erreger wie etwa Gruppe B-Streptokokken (CHRISTOPH et al., 2013). Bedingt durch eine Imbalance aktivierender und inhibierender Mechanismen kann die Abwehrreaktion von VLBWI aber nicht nur zuerst verzögert und abgeschwächt verlaufen, sondern auch in einer überschießenden Inflammation münden (ADAMS, BASSLER, 2019; HÄRTEL et al., 2014).

Die ohnehin noch nicht ausgereifte Barrierefunktion leicht verletzlicher und langsamer heilender Haut und Schleimhäute wird zudem durch den intensivmedizinisch notwendigen Einsatz von invasiven Devices eingeschränkt (CHRISTOPH et al., 2013). Auch der Wundbereich des Nabelschnurrestes ist eine mögliche Eintrittspforte (CHRISTOPH et al., 2013). Die Unreife des Gastrointestinaltrakts erhöht das Risiko der Translokation von Erregern der intestinalen Flora, welche transzellulär etwa durch Vermittlung von Toll-like-Rezeptoren und parazellulär durch Toxin-vermittelte Funktionsstörung der Tight junctions zu BSI führen kann (ADAMS, BASSLER, 2019; BAIER et al., 2019; BASU, 2015; GRAHAM et al., 2007; SHERMAN, 2010; SMITH et al., 2010).

2.1.3 Exogene Risikofaktoren

2.1.3.1 Gefäßkatheter

Die diagnostisch für die invasive Blutdruckmessung und therapeutisch für die Gabe von parenteraler Ernährung, Katecholaminen, Erythrozyten und Thrombozyten, Antibiotika und anderer Arzneimitteln erforderlichen Gefäßkatheter (Nabelarterien-, Nabelvenenkatheter sowie zentralvenöser Einschwemmkatheter, PICC) sind ein unabhängiger Risikofaktor der nosokomialen Sepsis (CHRISTOPH et al., 2013; EL MANOUNI EL HASSANI et al., 2019; GEFFERS et al., 2014; KRINKO, 2018; POLIN et al., 2012b). BSI können sowohl aus einer Kontamination des Katheterhubs oder der verabreichten Infusionen und Arzneimittel als auch aus extraluminaler Kontamination resultieren (CHRISTOPH et al., 2013; POLIN et al., 2012b). Lipidlösungen gelten als besonders gefährdend (CHRISTOPH et al., 2013; POLIN et al., 2012b). PICCs werden aufgrund der Notwendigkeit der parenteralen Ernährung aus

mehreren Gründen bevorzugt: Bei NVKs steigt das Risiko für eine Sepsis ab einer Liegedauer von 7 Tagen deutlich an (BUTLER-O'HARA et al., 2006; BUTLER-O'HARA et al., 2012; ZINGG et al., 2011), während sich das Sepsisrisiko durch einen PICC jenseits der Liegedauer von 7 Tagen erst nach 35 Tagen erneut deutlich erhöht (KRINKO, 2018; SENGUPTA et al., 2010).

Periphervenöse Katheter (PVK) hingegen weisen eine geringere Funktionsdauer mit der Notwendigkeit schmerzhafter Wechsel bei Funktionsverlust auf (AINSWORTH, MCGUIRE, 2015; JANES et al., 2000; KRINKO, 2017b); PVK können zum Ausgangspunkt von Paravasaten und nachfolgenden Gewebnekrosen werden (KRINKO, 2017b). Das epidemiologische Risiko im Sinne einer Gefäßkatheter-assoziierten Blutstrominfektion ist bei PVKs ebenfalls erhöht (AINSWORTH, MCGUIRE, 2015; CHRISTOPH et al., 2013; GEFFERS et al., 2010; GEFFERS et al., 2014). Neben ihrer Wirkung als direkte Eintrittsporten in die Blutstrombahn erhöht sich mit der Dauer einer parenteralen Ernährung über Gefäßkatheter infolge verringerter Motilität, Atrophie der intestinalen Schleimhaut und verändertem Darmmikrobiom bei vorbestehend fehlender gastraler Säurebarriere auch indirekt das Risiko von Translokationsbakteriämien (CHRISTOPH et al., 2013; FLIDELRIMON et al., 2004; SHERMAN, 2010; SMITH et al., 2010).

Beim einmaligen Nachweis von *S. aureus*, *E. coli.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* in der Blutkultur oder dem Nachweis von *Enterococcus spp.* oder *Coagulase-negativer Staphylokokken (CoNS)* in drei unabhängigen Blutkulturen, welche aufgrund des klinischen Verdachts einer NI abgenommen wurden, wird die Entfernung bzw. der Wechsel zentraler Gefäßkatheter vom Typ NVK oder PICC empfohlen (BERNER et al., 2018; ZEMLIN et al., 2018).

2.1.3.2 Sonstige Devices

Die Beatmung über einen Endotracheltubus erhöht das Risiko einer Pneumonie als auch einer LOS; nicht-invasive Formen der Beatmung erhöhen das Risiko einer Pneumonie (CHRISTOPH et al., 2013; GEFFERS et al., 2014). Relevante Faktoren sind die Störung der mukoziliären Clearance, Dystelektasen und die Kontamination des Beatmungssystems mit Ausbildung von Biofilmen (CHRISTOPH et al., 2013). Weitere Risikofaktoren nosokomialer Infektionen sind Rickham-Reservoir, ventrikulperitonealer (VP-) Shunt sowie Magensonden und Blasenkateter (CHRISTOPH et al., 2013).

2.1.3.3 Pflegerische Personalisierung der neonatologischen Intensivstation (NICU)

Die Gefährdung durch eine ungenügende Händehygiene (ADAMS, BASSLER, 2019; BERNER et al., 2018; CHRISTOPH et al., 2013; HELDER et al., 2010; HOCEVAR et al., 2014; POLIN et al., 2012a; SCHEITHAUER et al., 2011; SIMON, EXNER, 2014; ZINGG et al., 2017) und der relevante Zeitbedarf von hygienischen Maßnahmen (SCHEITHAUER,

LEMMEN, 2013) lässt sich bereits mit der ermittelten Anzahl von etwa 10 Berührungen des VLBWI und seiner direkten Umgebung pro Stunde veranschaulichen (CHRISTOPH et al., 2013; SIMON, EXNER, 2014). Eine wirksame Händehygiene ist abhängig von der Menge und Einwirkzeit des Desinfektionsmittels (HÄRTEL et al., 2014). Die Qualitätssicherungs-Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) trägt insbesondere der pflegerischen Unterbesetzung als nachgewiesenem unabhängigen Risikofaktor für NI (FISCHER et al., 2019; POLIN et al., 2012b) Rechnung: Seit dem 01.01.2017 muss mindestens eine Pflegekraft für jeweils ein intensivtherapiertes VLWBI oder für jeweils zwei intensivüberwachte VLBWI jederzeit verfügbar sein (G-BA, 2018; LEISTNER et al., 2013). Die Perinatalzentren sind zur Meldung der Nichterfüllung verpflichtet und müssen in der Folge in den sogenannten *klärenden Dialog* mit Krankenkassen, Krankenhausgesellschaften sowie zuständigen Landesbehörden treten, um korrigierende Maßnahmen einzuleiten (G-BA, 2017).

2.1.3.4 Bakterielle Kolonisation

Als Modell der physiologischen Kolonisation von Haut, Schleimhaut und Gastrointestinaltrakt dient das vaginal entbundene und gestillte Reifgeborene: Nach Verbrauch des Sauerstoffs im Darmlumen durch fakultative Anaerobier wie *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* und *CoNS* folgen Anaerobier wie *Bifidobakterien*, *Clostridien* und *Bacteroides* (CHRISTOPH et al., 2013; FREUDENHAMMER M, 2019). Unter physiologischen Bedingungen wird somit die maternale Flora von Vaginorektum und Haut mit Ruptur der Eihäute auf den Neonaten transferiert, wobei aktuelle Studien einen früheren Beginn der Kolonisation bereits in utero diskutieren (COLLADO et al., 2016; PEREZ-MUNOZ et al., 2017). Auf die zumeist per Sectio entbundenen VLBWI hingegen wird während der Intensivtherapie die Flora der Umgebung transferiert, was zu einer Dominanz von fakultativ pathogenen Erregern wie *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus*, *Bacteroides* und *C. difficile* führt, welche teilweise besondere Resistenzen oder Multiresistenzen aufweisen (BAIER et al., 2019; CHRISTOPH et al., 2013; FREUDENHAMMER M, 2019). Diese Umgebung eines VLBWI umfasst die Eltern, die Hände aller Mitarbeiter, Medizinprodukte, Kontaktoberflächen der NICU, andere Patienten der gleichen Station und ggfs. auch Geschwister (CHRISTOPH et al., 2013).

Das Muster der Kolonisation scheint spezifisch für die jeweilige NICU zu sein, differiert aber in dieser signifikant zwischen verschiedenen Jahrgängen, was stärker durch Hygienemaßnahmen als durch die Antibiotikatherapie (ABT) verursacht zu sein scheint (TAFT et al., 2014).

Mit einer medianen stationären Verweildauer von 45 Tagen bei VLBWI der Gewichtsklasse 1.000-1.499 g, 70-80 Tagen in der Klasse 500-999 g und 12-130 Tagen in der Klasse < 500 g liegt somit ein spezifisch ausgeprägtes Risiko für die Kolonisation und Infektion durch

nosokomiale Erreger vor (SIMON, EXNER, 2014). Umgekehrt verlängern nosokomiale Infektionen wiederum die Verweildauer auf der NICU (CHRISTOPH et al., 2013).

2.1.4 Diagnose, Klassifikation und Erregerspektrum der Sepsis

Bei der neonatalen Sepsis handelt es sich um eine dysregulierte systemisch-inflammatorische Antwort des Immunsystems (SIRS) auf eine Infektion, die mit oder ohne konsekutives Organversagen auftritt (BERNER et al., 2018; CHRISTOPH et al., 2013; SHANE et al., 2017; ZEMLIN et al., 2018). Bei Vorliegen passender Befunde und in Abwesenheit anderer ein SIRS auslösender Ursachen wird bei fehlendem Nachweis des Erregers von einer klinischen Sepsis, bei Nachweis eines Erregers in sterilen Kompartimenten von einer mikrobiologisch bestätigten Sepsis gesprochen (BERNER et al., 2018; CHRISTOPH et al., 2013; ZEMLIN et al., 2018). Der Begriff der Blutstrominfektion (BSI), welcher teils synonym für eine mikrobiologisch bestätigte Sepsis gebraucht wird, umfasst alle Schweregrade einer Infektion mit kulturellem Erregernachweis im Blut (BERNER et al., 2018; KRINKO, 2018). Aufgrund des anderen Erregerspektrums und der Assoziation zu Devices und anderen Faktoren der NICU wird die LOS als NI von der EOS als transplazentar oder unter der Geburt erworbener Infektion (ALDANA-VALENZUELA et al., 2019; DONG et al., 2019) mittels pragmatischer Definition durch ein Auftreten ab 72 h nach Geburt unterschieden (CHRISTOPH et al., 2013; GASTMEIER, 2016; HORNIK et al., 2012; SHANE et al., 2017; ZEMLIN et al., 2018). Für eine Infektion durch Gruppe B-Streptokokken (GBS) gelten die ersten 6 Tage als vertikal erworben (BERNER et al., 2018). Prinzipiell ist eine nosokomiale Genese allerdings auch ab der Erstversorgung möglich und kann klinisch nicht sicher vom transplazentaren Erwerb unterschieden werden (DE GIER et al., 2019; GASTMEIER, 2016). Im Gegensatz zum Erregerspektrum der EOS ist dasjenige der LOS als Ausdruck der NICU-spezifischen Kolonisation der VLBWI von Klinik zu Klinik verschieden (BERNER et al., 2018; SHANE et al., 2017). In der größten zum Spektrum der Erreger durchgeführten Studie lag der Anteil von gramnegativen Erregern bei der EOS bei 58,2 %, der von grampositiven bei 34,3 % (HORNIK et al., 2012). Bei der LOS hingegen dominierten grampositive Erreger mit 61,4 % gegenüber einem Anteil gramnegativer Erreger von 21,3 % (HORNIK et al., 2012; MARCHANT et al., 2013). Bei der EOS fanden sich folgende bakterielle Erreger in absteigender Häufigkeit: *E. coli*, GBS, *Haemophilus influenzae*, CoNS, *S. aureus*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas spp.* und *Enterobacter spp.* (HORNIK et al., 2012). Bei der LOS ergab sich folgende Rangfolge: CoNS, *S. aureus*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, GBS, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.* (HORNIK et al., 2012). CoNS waren sowohl in den genannten US-amerikanischen Studie im Zeitraum 1997-2010 als auch in NEO-KISS im Zeitraum 2007-2011 sowie in einer Untersuchung des German Neonatol Network (GNN) im Zeitraum 2009-2010 der häufigste Erreger der LOS, wobei der Anteil

zwischen 28,3 % (USA), 48,5 (GNN) und 51 % (NEO-KISS) lag (HÄRTEL, 2012; HORNIK et al., 2012; LEISTNER, 2013).

Die meisten Erreger, die im Kontext von NI bei Frühgeborenen isoliert werden, sind keine Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (MRE) (LINDNER et al., 2016). CoNS sind bei mit zentralen Gefäßkathetern assoziierten BSI (Central line-associated Bloodstream infections, CLABSI) häufig Methicillin-resistent (BERLAK et al., 2018; CANTEY et al., 2018; SHANE et al., 2017). Infektionen durch Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) sind selten (ROMANO-BERTRAND et al., 2014; WISGRILL et al., 2017), solche durch Glykopeptid-resistente *Enterococcus faecium* (VRE) eine Rarität (LINDNER et al., 2016).

Die frühen Symptome der Sepsis sind bei EOS und LOS unspezifisch (POLIN et al., 2012b) und insbesondere bei VLBWI noch geringer ausgeprägt als bei Reifgeborenen (BEKHOF et al., 2013; BERNER et al., 2018; MARCHANT et al., 2013; WYNN, POLIN, 2019; ZEMLIN et al., 2018). Das Auftreten von Auffälligkeiten (blasses Hautkolorit, Zunahme von Magenresten bei der Sondierung, vermehrte Apnoen, Temperaturinstabilität) erfordert in jedem Fall eine sorgfältige klinische Untersuchung (MAIER, 2017; ZEMLIN et al., 2018). Postnatale Adaptationsstörungen von Atmung und Kreislauf als auch bis dato unbekannte angeborene Herzfehler oder sich manifestierende Stoffwechseldefekte erschweren die Diagnose einer EOS bzw. stellen die wichtigsten relevanten Differenzialdiagnosen dar (GKENTZI, DIMITRIOU, 2019; WYNN, POLIN, 2019; ZEMLIN et al., 2018). Symptome wie Apathie, zunehmende muskuläre Hypotonie, zunehmender Sauerstoffbedarf, Tachypnoe, Azidose, Hyperglykämien und ein geblähtes Abdomen sind oftmals erste Hinweise (BERNER et al., 2018; MAIER, 2017; ZEMLIN et al., 2018). Bei Nichterkennen der sich entwickelnden Sepsis mit ausbleibender antibiotischer Therapie entwickelt sich häufig innerhalb weniger Stunden ein septischer Schock (ZEMLIN et al., 2018).

Ein verzögerter Beginn der antibiotischen Therapie erhöht das Risiko einer septischen Meningitis und die Mortalität deutlich (FLIDEL-RIMON et al., 2011; SRINIVASAN et al., 2012; ZEMLIN et al., 2018). Die Symptome einer Meningitis sind bei VLBWI häufig unspezifisch (WYNN, POLIN, 2019; ZEMLIN et al., 2018). Sie wird durch eine negative Blutkulturdiagnostik nicht ausgeschlossen (FLIDEL-RIMON et al., 2011; SRINIVASAN et al., 2012; ZEMLIN et al., 2018). Eine Lumbalpunktion (LP) sollte bei jedem Verdacht auf eine Meningitis erfolgen; allerdings sind hierzu ein stabiler Kreislauf, eine ausreichende Thrombozytenzahl und eine im Wesentlichen intakte plasmatische Gerinnung erforderlich (ZEMLIN et al., 2018). Es wird kontrovers diskutiert, ob im Fall einer LOS stets eine LP durchgeführt werden sollte (FLIDEL-RIMON et al., 2011; MALBON et al., 2006; SRINIVASAN et al., 2012; ZEMLIN et al., 2018). Empfohlen wird eine LP bei einer LOS durch gramnegative Erreger oder *Candida spp.* (ZEMLIN et al., 2018); ein positives Ergebnis führt u.a. zu einer verlängerten Therapiedauer.

Es existiert kein einzelner Laborwert oder eine Kombination von Laborwerten, welche den klinischen Verdacht einer sich entwickelnden Sepsis ausreichend sicher widerlegen und somit für sich genommen den Verzicht auf eine antibiotischen Therapie rechtfertigen (BERNER et al., 2018; FISCHER, 2005; GKENTZI, DIMITRIOU, 2019; MÜLLER et al., 2014; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019; ZEMLIN et al., 2018). Umgekehrt erlauben seriell negative Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) die frühzeitige Beendigung einer im Verdachtsfall begonnenen antibiotischen Therapie (BERNER et al., 2018; MÜLLER et al., 2014; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019; ZEMLIN et al., 2018). Bei Verdacht einer Sepsis ist eine Blutkultur vor Beginn der antibiotischen Therapie abzunehmen (BERNER et al., 2018; CHRISTOPH et al., 2013; DGPI, 2019). Die Blutkulturdiagnostik ist der Goldstandard in der mikrobiologischen Diagnostik der Sepsis (ADAMS, BASSLER, 2019; BERNER et al., 2018; EL MANOUNI EL HASSANI et al., 2019; MARCHANT et al., 2013; VERSTRAETE et al., 2018), wobei ihre Sensitivität durch das Probenvolumen bestimmt wird (BERNER et al., 2018; CANTEY, BAIRD, 2017; DIEN BARD, MCELVANIA TEKIPPE, 2016; GKENTZI, DIMITRIOU, 2019; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019). Die hierbei empfohlene Mindestmenge von 1 ml wird bei VLBWI oft nicht eingehalten (BERNER et al., 2018; GKENTZI, DIMITRIOU, 2019; LITZ et al., 2019; TING et al., 2019); dies liegt an den schwierigen Abnahmebedingungen, dem insgesamt geringen Blutvolumen, dem Fehlen eines lokalen Standards (ARORA et al., 2019) sowie dem Anstreben eines raschen Therapiebeginns (CHRISTOPH et al., 2013; DGPI, 2019; KRINKO, 2018; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019). Die Abnahme aus peripher inserierten zentralvenösen Kathetern (PICC) ist technisch aufgrund des kleinen Lumens i.d.R. nicht möglich. Aus Nabelvenenkathetern abgenommene Kulturen können falsch-positiv ausfallen, wenn der Katheterhub kolonisiert ist und nicht ausreichend desinfiziert wurde (CHRISTOPH et al., 2013). Die peripher-venöse Abnahme einer aeroben Kultur gilt bislang als ausreichend, auch wenn eine Erhöhung der Sensitivität durch Verteilung des Volumens von 1 ml auf eine aerobe und anaerobe Flasche diskutiert wird (KRINKO, 2018; YAACOBI et al., 2015; ZEMLIN et al., 2018). Bei konkretem Verdacht eines abdominellen Fokus sollte eine zusätzliche anaerobe Kultur abgenommen werden, wobei aktuell (Stand April 2018) keine anaeroben Blutkulturflaschen mit einer vom Hersteller vorgesehenen Mindestmenge <3 ml verfügbar sind (KRINKO, 2018; LITZ et al., 2019; ZEMLIN et al., 2018). Auch bei erfüllten Kriterien einer klinischen Sepsis (s. *Tabelle 7*) beträgt die Rate positiver Blutkulturen nur 10-20 % (BERNER et al., 2018; CHRISTOPH et al., 2013; DGPI, 2019; GEFFERS et al., 2014). Eine positive Blutkultur ist sowohl bei EOS als auch LOS mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (HORNIK et al., 2012).

Im Unterschied zu *S. aureus* (THADEN et al., 2015) korreliert der Nachweis von *CoNS* in der Blutkultur nicht mit einer erhöhten Mortalität (BENJAMIN et al., 2004; BERLAK et al., 2018; CANTEY et al., 2018; JEAN-BAPTISTE et al., 2011). Unter dem Begriff **CoNS** werden

mindestens 16 opportunistisch pathogene Spezies zusammengefasst (BERNER et al., 2018). Es handelt sich um typische Kommensalen der Haut und Schleimhäute mit niedriger Virulenz (BERNER et al., 2018; JEAN-BAPTISTE et al., 2011). Ihre systemische Ausbreitung wird wesentlich durch die Hautbarriere verletzende Devices wie Gefäßkatheter begünstigt, zu deren Kunststoffoberflächen sie eine hohe Affinität zeigen und an denen sie Biofilme bilden (BERNER et al., 2018; JEAN-BAPTISTE et al., 2011).

Erschwert wird die Diagnose einer LOS durch CoNS dadurch, dass sie als typische Vertreter der Hautflora Blutkulturen häufig kontaminieren ohne der Erreger der LOS zu sein (BERNER et al., 2018; CARR et al., 2017; CHAPPELL-CAMPBELL et al., 2018; KRINKO, 2017a; MARCHANT et al., 2013; POLIN et al., 2012b). Zum Ausschluss einer Kontamination wird daher gefordert, dass die gleiche CoNS-Spezies in mindestens zwei voneinander unabhängig abgenommenen Blutkulturen oder in einer Blutkultur plus an der Katheter-(CL-) Spitze nachzuweisen sind (BERNER et al., 2018; KRINKO, 2017a; POLIN et al., 2012b). Die Relevanz und Besonderheit der CoNS wird durch eine eigene Sepsis-Kategorie in NEO-KISS (s. *Tabelle 9*) berücksichtigt (GASTMEIER, 2016).

2007 beschrieb die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) am Robert Koch-Institut (RKI) die in vielen NICU übliche Praxis der mikrobiologischen Untersuchung aller Spitzen von entfernten Gefäßkathetern (CL-Spitzen) auch ohne Vorliegen eines Infektionsverdachts und sprach hierzu wie auch zur Durchführung eines Kolonisationsscreenings (KoS) keine Empfehlung aus (KRINKO, 2007). In der das KoS verbindlich einführenden Empfehlung der KRINKO von 2012, welche die 2007 veröffentlichte Stellungnahme ergänzte, wurde diese Praxis ohne weitere Ausführung unverändert als weithin üblich genannt (KRINKO, 2012b). Die nun letztgültige Empfehlung der KRINKO von 2018 empfiehlt die mikrobiologische Untersuchung der CL-Spitze mit einer semiquantitativen Methode (GUEMBE et al., 2017; MAKI et al., 1977) explizit ausschließlich bei Verdacht auf Vorliegen einer CLABSI (KRINKO, 2018).

Trotz der bei kurz andauernder Bakteriämie nachgewiesenen Möglichkeit, CoNS ohne Entfernung des Katheters durch eine antibiotische Therapie zu eradizieren, wird dies nicht generell empfohlen, da hierdurch eine prolongierte Bakteriämie und Verlängerung der antibiotischen Therapie in Kauf genommen werden (BENJAMIN et al., 2001; BERNER et al., 2018; KARLOWICZ et al., 2002; VASUDEVAN et al., 2016). Insbesondere die Entfernung eines PICC bei LOS erlaubt aber bei Nachweis von CoNS eine Beendigung der antibiotischen Therapie nach wenigen Tagen (BERNER et al., 2018).

2.1.4.1 Pneumonie und Nekrotisierende Enterokolitis als Sonderfälle nosokomialer Infektionen

Handelt es sich bei den im NEO-KISS beobachteten NI in 78 % der Fälle um eine Sepsis, so sind die Pneumonie mit 9-13 % und die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) mit einem Anteil von 9 % wesentlich seltener (GEFFERS, 2014; GEFFERS et al., 2014; LEISTNER, 2013). Trotz ihrer relativen Seltenheit gelten beide Entitäten als relevante, von anderen Faktoren unabhängige Todesursachen insbesondere in der Geburtsgewichtsklasse 1.000-1.499 g (LEISTNER, 2013).

In 81-91 % der Fälle einer nosokomial erworbenen Pneumonie findet sich eine Assoziation mit einer Beatmung (VAP, Ventilator-associated pneumonia) (GEFFERS et al., 2008; LEISTNER, 2013). Die Pneumonie ist deutlich häufiger mit der Beatmung über einen Endotrachealtubus als mit nicht-invasiver Beatmung assoziiert (GEFFERS et al., 2008; POLIN et al., 2012b). Bei epidemiologischer Erfassung bleibt die Kausalität ungeklärt, weil die invasivere Beatmung auch die Folge einer schwerer verlaufenden systemischen Infektion sein kann (GEFFERS et al., 2008). Ein Erregernachweis gelingt bei 70 % der Pneumonien (GEFFERS, 2014; VAN DER ZWET et al., 2005), wobei die Spezifität der Diagnostik aus dem Trachealsekret weiter kontrovers diskutiert wird (BALTIMORE, 2003; CLAASSEN, KEENAN, 2019; ERFANI et al., 2016; GOERENS et al., 2018; POLIN et al., 2012b; SIMON et al., 2011). Bei der VAP ist die Differenz zwischen Surveillance-Definitionen und klinischer Diagnose (mit der Konsequenz einer kalkulierten ABT) besonders gravierend (POLIN et al., 2012b); die Zahl der auf Verdacht eine ABT erhaltenden Fälle übersteigt in einigen Zentren bei weitem die der gesicherten (gemeldeten) NI (CANTEY, 2015; GOERENS et al., 2018). Es gibt bislang keine internationale klinische Konsensusdefinition der VAP in der Neonatologie (BARTELS et al., 2007; GOERENS et al., 2018; STEINMANN et al., 2018). Im Neo-KISS werden in absteigender Häufigkeit *CoNS*, *S. aureus*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* und *E. coli* als Erreger genannt (GEFFERS et al., 2008); ob *CoNS* und Enterokokken hier tatsächlich als Pathogene gewertet werden können, ist schwierig zu beweisen oder zu widerlegen (CORDERO et al., 2002; GEFFERS et al., 2008; GEFFERS et al., 2014; LEE et al., 2017b). Röntgenologische Auffälligkeiten sind auch in Verbindung mit laborchemischen Zeichen der Entzündung weder ausreichend sensitiv noch spezifisch und sehr von der Interpretation des Untersuchers abhängig (GOERENS et al., 2018; POLIN et al., 2012b; SIMON et al., 2011).

Die NEC in fortgeschrittenem Stadium als schwerwiegendste gastrointestinale Komplikation des VLBWI wird aufgrund ihres Auftretens in Clustern als NI erfasst (GEFFERS, 2014). Gleichwohl sind bakterielle und virale Infektionen nur ein Element der multifaktoriellen und noch nicht abschließend verstandenen Pathogenese der NEC (ALIDJINOUE et al., 2018; LEISTNER, 2013; TORRAZZA et al., 2013; TOURNEUR, CHASSIN, 2013). Wesentliche

Risikofaktoren sind niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht, Sepsis und Beatmung (GENZEL-BOROVICZÉNY, 2017; SAMUELS et al., 2017); die Geschwindigkeit der enteralen Nahrungssteigerung als Risikofaktor wird diskutiert (GENZEL-BOROVICZÉNY, 2017; MEYER, BUTTE, 2013; MEYER et al., 2014). Die Prävalenz bei VLBWI beträgt 3-10 % (NEU, WALKER, 2011; SCHWAB et al., 2015; THOMPSON, BIZZARRO, 2008). Die Mortalität der NEC ist höher als bei der isolierten BSI (SCHWAB et al., 2015; STICHTENOTH et al., 2012). Eine BSI wiederum ist eine häufige Komplikation der NEC und erhöht das Risiko eines chirurgischen Interventionsbedarfs und die Mortalität (BIZZARRO et al., 2014). Im Gegensatz zur LOS überwiegen bei der NEC gramnegative Erreger in der Blutkultur (BIZZARRO et al., 2014). Probiotika reduzieren das Risiko der Schweregrade II-III der NEC und ihre Mortalität, was auf die pathogenetische Bedeutung intestinaler Bakterien hinweist (ALFALEH, ANABREES, 2014).

Die Assoziation von BSI mit NEC sowie die schwierige bis unmögliche Differenzierung einer NEC in frühem Stadium von einer beginnenden LOS erschwert die Interpretation entsprechender Studien (ALEXANDER et al., 2011). Die Dauer einer ABT als Risikofaktor der NEC hingegen wurde mehrfach belegt (ALEXANDER et al., 2011; COTTEN et al., 2009; ESAIASSEN et al., 2017; GENZEL-BOROVICZÉNY, 2017; RABA et al., 2019; TING et al., 2019). So erhöhte eine prolongierte antibiotische Therapie, welche als >5 Tage trotz negativer Blutkultur definiert wurde, das Risiko der NEC (RABA et al., 2019).

2.2 Antibiotika zur Prophylaxe und Therapie

Antibiotika zählen zweifellos weltweit zu den auf der NICU am häufigsten verordneten Medikamenten (CLARK et al., 2006; DGPI, 2019; HSIEH et al., 2014; KUPPALA et al., 2011; LINDNER et al., 2008; MUKHOPADHYAY et al., 2019; SCHULMAN et al., 2015; TING et al., 2016). Bei einem Gestationsalter <30 Wochen ist von einer auch in den letzten Dekaden gleichbleibenden Anwendungsrate von nahezu 100 % auszugehen (COTTEN, 2016; GORTNER et al., 1991; NEUBERT et al., 2010). So erhält in der Geburtsgewichtsklasse <1.000 g praktisch jedes Kind eine Kombinationstherapie aus einem Aminopenicillin (\pm Betalaktamase-Inhibitor) und einem Aminoglykosid (COTTEN, 2016). Die Anwendung von Antibiotika erfolgt mangels entsprechender klinischer Studien und Zulassungen zu einem erheblichen Anteil off-label (LEROUX et al., 2015; NEUBERT et al., 2010). Als direkte Folge ergibt sich mangels spezifischer Angaben in der Fachinformation eine große internationale, aber auch nationale Variabilität von Dosis, Dosisintervall und Drug Monitoring zwischen den verschiedenen NICU (CARR et al., 2017; FLANNERY et al., 2018; LEROUX et al., 2015; LITZ et al., 2019; NEUBERT et al., 2010; PANDOLFINI et al., 2013; ZEMLIN et al., 2018).

Hufnagel et al. fanden in einem aktuellen Survey einen hohen Anteil der perioperativen Antibiotikaprofylaxe (PAP) an allen Antibiotika-Indikationen, wobei sehr häufig die PAP

nicht auf 24 Stunden begrenzt wurde (HUFNAGEL et al., 2018). Abgesehen von der perioperativen Prophylaxe sind Antibiotika kein geeignetes Mittel zur Prävention nosokomialer Infektionen (ARNTS et al., 2015; KRINKO, 2012b; MAIER, 2017; MANZONI et al., 2013; POLIN et al., 2012a; SCHMID et al., 2018; SIMON, EXNER, 2014). Dies wurde insbesondere bei Gefäßkathetern untersucht: So erzielte eine prophylaktische systemische Antibiotika-Gabe während der Liegezeit eines zentralen Gefäßkatheters bzw. einer central line (CL) nach einer Metaanalyse zwar eine Reduktion der kulturell bestätigten Sepsis und der Bakteriämien, verringerte jedoch nicht die Mortalität (JARDINE et al., 2008). Die antibiotische Prophylaxe könnte die Ursache für falsch-negative Blutkulturen sein (JARDINE et al., 2008). Nach Entfernung eines PICCs kann es selten zu einer Bakteriämie kommen, was durch die Ablösung des besiedelten Biofilms beim Zug des Katheters erklärt wird (HEMELS et al., 2011; MCMULLAN, GORDON, 2018). Einige Arbeitsgruppen empfehlen daher die Einmalgabe von Cefazolin nach der Entfernung des PICC; dies hielt jedoch einer kritischen Bewertung im Rahmen einer Cochrane-Analyse nicht stand (HEMELS et al., 2011; MCMULLAN, GORDON, 2018). Mangels nachgewiesener Effektivität auf die Inzidenz von CLABSI bei gleichzeitig unbekanntem Risiko einer Selektion Glykopeptid-resistenter Erreger werden sowohl von der KRINKO als auch der American Academy of Pediatrics aktuell weder eine systemische antibiotische Prophylaxe noch das Spülen oder Blocken von Gefäßkathetern mit Antibiotika empfohlen (KRINKO, 2018; MÜLLER et al., 2014; POLIN et al., 2012a).

Auch beim Einsatz von Blasenkathetern, invasiver Beatmung (Endotrachealtubus) oder Drainagen (Pleura, Seitenventrikel) ist eine antibiotische Prophylaxe nicht indiziert (ZEMLIN et al., 2018).

Die früher in manchen NICUs übliche Strategie einer antibiotischen Prophylaxe der NEC wurde mangels Effektivität ebenfalls verlassen (JIN et al., 2019; STRENGER et al., 2011). Hier gibt es sogar Hinweise, dass eine vorausgegangene ABT die Entwicklung einer NEC begünstigt (COTTEN et al., 2009; ESAIASSEN et al., 2017; GENZEL-BOROVICZÉNY, 2017; TING et al., 2016).

EOS und LOS, V.a. NEC und VAP gelten als häufigste Indikationen für die Gabe von Antibiotika auf der NICU (DGPI, 2019; WIRTSCHAFTER et al., 2011). Die Anwendung erfolgt in der großen Mehrzahl der Fälle empirisch bzw. kalkuliert (bei klinischen Zeichen einer bestimmten Infektionsentität), da die mikrobiologische Bestätigung der Sepsis selten möglich ist (DGPI, 2019). Die unmittelbar postnatale, kalkulierte ABT aller VLBWI ist aufgrund des hohen Risikos einer EOS gängige Praxis (CORDERO, AYERS, 2003; COTTEN et al., 2009; JIN et al., 2019), zumal bei einem erheblichen Teil der besonders unreif geborenen Kinder ein Amnioninfektionssyndrom die Ursache der Frühgeburtlichkeit darstellt (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE, 2019;

KAUFMAN, FAIRCHILD, 2004; MUKHOPADHYAY, PUOPOLO, 2017; WORTHAM et al., 2016; WYNN et al., 2013). Dies ist auch Folge der schwierigen Differenzierung einer EOS von einer postnatalen Adaptationsstörung (SALAMA et al., 2013; STROUSTRUP et al., 2013; WEINTRAUB et al., 2013), deren beider Risiko mit zunehmender Unreife steigt (ZEMPLIN et al., 2018). Die empirische ABT der EOS und LOS muss das lokal unterschiedliche Erregerspektrum, konkret im Fall der EOS mikrobiologische Befunde und Vorbehandlung der Mutter, im Fall der LOS das KoS und weitere Faktoren der NICU wie etwa Resistenzstatistik, berücksichtigen (DGPI, 2019). Folglich können Leitlinien in Unkenntnis der auch über die Zeit variablen lokalen Besonderheiten der Perinatalzentren keine einheitliche und verbindliche empirische ABT postnatal, bei EOS, LOS, NEC und VAP empfehlen, sondern nur auf Vor- und Nachteile bestimmter Antibiotika-Kombinationen hinweisen (BERNER et al., 2018; ZEMPLIN et al., 2018). Bei negativer Blutkultur und günstigem klinischen Verlauf ist nach heutigem Verständnis eine frühe Beendigung der ABT anzustreben (CANTEY, BAIRD, 2017; CANTEY, SANCHEZ, 2011; KLINGENBERG et al., 2018).

Bei der EOS wird in Deutschland häufig eine Kombination aus Ampicillin plus Aminoglykosid eingesetzt (BERNER et al., 2018; LITZ et al., 2019; ZEMPLIN et al., 2018). Aufgrund der Unwirksamkeit von Cephalosporinen gegen *Listeria spp.* und *Enterococcus spp.* sind diese alleine ungeeignet (ZEMPLIN et al., 2018). Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Meningitis sollte zusätzlich Cefotaxim eingesetzt werden, welches aufgrund einer diskutierten Selektion von gramnegativen Bakterienspezies, die Betalaktamasen mit erweitertem Wirkspektrum bilden (Extended-spectrum beta-lactamases, ESBL) nicht als Primärtherapie der EOS empfohlen wird (BERNER et al., 2018; MÜLLER et al., 2014; ZEMPLIN et al., 2018). Eine Monotherapie mit Aminoglykosiden ist aufgrund der unzureichenden Penetration in den Liquor bei EOS und LOS kontraindiziert (BERNER et al., 2018). Bei Verdacht einer Meningitis ist zudem die Dosis eingesetzter Betalaktamantibiotika zu erhöhen (BERNER et al., 2018). Bei der LOS wird empirisch häufig ein Aminoglykosid mit Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam oder einem Cephalosporin der Gruppe 3 eingesetzt (BERNER et al., 2018; ZEMPLIN et al., 2018). Ein erheblicher Anteil deutscher NICUs behandelt bei Verdacht auf LOS empirisch mit Vancomycin (LITZ et al., 2019), obwohl dies nach heutigem Verständnis nicht generell erforderlich ist (ERICSON et al., 2015). Bei Versagen der ersten empirischen Therapie oder einem septischen Schock wird Meropenem in Kombination mit Vancomycin oder Teicoplanin angewandt (BERNER et al., 2018).

Zur empirischen ABT der NEC gibt es keine spezifischen Empfehlungen, es wird eine Therapie wie bei der LOS empfohlen (ADAMS, BASSLER, 2019; DE KEUKELEIRE et al., 2016; GENZEL-BOROVICZÉNY, 2017; MURPHY et al., 2019; SHAH, SINN, 2012); ob der zusätzliche Einsatz von Metronidazol bei fehlender anaerober Wirksamkeit der empirischen

ABT die Letalität reduziert, wird diskutiert (GENZEL-BOROVICZÉNY, 2017; MURPHY et al., 2019).

Die Verdachtsdiagnose einer VAP samt folgender antibiotischer Therapie wird in der Gesamtgruppe der Neonaten ohne Einschränkung auf VLBWI gemäß einer aktuellen Arbeit auf fünfmal häufiger als bestätigte Fälle geschätzt (GOERENS et al., 2018). Bei der VAP kommen Ampicillin/Sulbactam plus Gentamicin, Piperacillin/Sulbactam, Ceftazidim plus Clindamycin oder Meropenem zum Einsatz (BERNER et al., 2018; SIMON et al., 2011).

Die Beendigung einer empirischen antibiotischen Therapie bei wiederholt negativem CRP-Wert, negativer Blutkultur und nicht mehr bestehendem Verdacht der Sepsis wird nach 48-72 h empfohlen (BERNER et al., 2018; DGPI, 2019; ZEMLIN et al., 2018). Empfehlungen zur Dauer der Therapie einer klinisch oder mittels Erregernachweis in Blut oder Liquor gesicherten Sepsis bzw. Meningitis sind nicht durch klinische Studien belegt, sondern beruhen überwiegend auf Expertenmeinungen: So werden bei einer Sepsis ohne Erregernachweis 5-10 Tage, bei einer mikrobiologisch bestätigten Sepsis 7-14 Tage, bei einer Sepsis durch CoNS 10 Tage (minimal 3 Tage nach CL-Entfernung (HEMELS et al., 2012)) und bei einer Meningitis durch GBS 14 Tage empfohlen (BERNER et al., 2018; MÜLLER et al., 2014; ZEMLIN et al., 2018). Im Fall einer Meningitis durch *Enterobacteriaceae spp.* soll die ABT nach der ersten sterilen Kontrollpunktion weitere 14 Tage fortgesetzt werden (BERNER et al., 2018; MÜLLER et al., 2014; ZEMLIN et al., 2018).

Mit zunehmender Dauer der Anwendung von Antibiotika erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Selektion resistenter Erreger (DGPI, 2019; MARRA et al., 2009; TING et al., 2019). Eine prolongierte Anwendung bei negativer Blutkulturdiagnostik ist neben stets zu berücksichtigenden Nebenwirkungen der verwendeten Antibiotika wie beispielsweise der Oto- und Nephrotoxizität von Aminoglykosiden oder Interaktionen mit weiteren eingesetzten Medikamenten zudem ein gut belegter Risikofaktor für das Entstehen einer NEC und LOS; zudem erhöht sie das Risiko der invasiven Candidiasis und verringert die Diversität des intestinalen Mikrobioms (COTTEN et al., 2006; COTTEN et al., 2009; DARDAS et al., 2014; ROONEY et al., 2019; SIMON et al., 2018; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019).

2.3 Multiresistente Erreger (MRE)

Bartlett fasste 2011 zusammen (Zitat): "Antibiotic resistance is an inevitable consequence of bacterial evolution and would occur even in the absence of antibiotic exposure. Nevertheless, these drugs clearly select for these more resistant bacteria by a simple Darwinian principle." (BARTLETT, 2011).

Der Themenkomplex von bakteriellen und nicht-bakteriellen Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (MRE) steht im Fokus nationaler (MIELKE et al., 2014; POLIN et al., 2012b; ZHANG et al., 2019) und internationaler Gesundheitsorganisationen

und Politik: 2014 veröffentlichte die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) einen ersten Bericht zur weltweit wachsenden Bedeutung antimikrobieller Resistenzen und warnte: „A post-antibiotic era [...] far from being an apocalyptic fantasy, is instead a very real possibility for the 21st century.“ ((WHO), 2014).

2015 verabschiedete das Bundeskabinett die sogenannte „Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART 2020)“;

(<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/antibiotika-resistenzstrategie.html>, Abruf am 03.06.2019). Deutschland ist eines der über 50 Mitgliedsländer der 2014 gegründeten Global Health Security Agenda (GHS), welche die Prävention antimikrobieller Resistenzen als eines ihrer wesentlichen Ziele definiert (<https://www.ghsagenda.org/packages>, Abruf am 03.06.2019).

Ein bakterieller Erreger wird als multiresistent (MRE) definiert (Zitat), „wenn er gegen 2 oder mehr Antibiotikaklassen resistent ist, die in der empirischen Standardtherapie gegen diese Erregerspezies eingesetzt werden.“ (BERNER et al., 2018). Im Gegensatz zu erwachsenen Patienten, bei denen die Zunahme multiresistenter gramnegativer Erreger (MRGN) und Vancomycin (bzw. Glykopeptid)-resistenter Enterokokken (VRE) bei leicht rückläufiger Prävalenz *Methicillin-resistenter S. aureus* (MRSA) gut belegt ist, liegen kaum epidemiologische Längsschnittstudien zu diesen aus der Pädiatrie vor (LEISTNER, 2013; LINDNER et al., 2016; ZWEIGNER, SIMON, 2017). So wurden hier zumeist Kolonisations- und Infektionsausbrüche samt ihres Hygienemanagements publiziert (GIUFFRE, 2013; LUKAC et al., 2015; STILLWELL et al., 2015; ZWEIGNER, SIMON, 2017). Cluster von nosokomialen Übertragungen und Ausbrüche durch Erreger ohne Multiresistenz sind allerdings auf der NICU deutlich häufiger (CHRISTOPH et al., 2013; HÄRTEL, 2012; SCHULZ-STUBNER et al., 2015; SCHWAB et al., 2014).

Haase et al. beobachteten im Zeitraum 2011-2012 in Halle eine signifikante Zunahme der Prävalenz von MRE bei unveränderter Sepsisrate (HAASE et al., 2014). *Lindner et al.* beschreiben bei VLBWI für den Zeitraum von 2012-2014 in Ulm eine Kolonisationsrate von 10 % durch Erreger des Resistenzprofil 2MRGN und zeigen eine hohe Variabilität der Erstdiagnose im zeitlichen Verlauf auf (LINDNER et al., 2016). *Giuffrè et al.* berichten von einer Zunahme multiresistenter gramnegativer Erreger in Palermo, legen allerdings eine andere Definition der Multiresistenz als die KRINKO (KRINKO, 2011) zugrunde (GIUFFRE, 2016).

Die Selektion von MRE unter einer antibiotischen Therapie wird begünstigt durch eine falsche Indikationsstellung (z.B. ABT bei Virusinfektion), zu breit wirksame ABT (fehlende Deeskalation bei Vorliegen eines mikrobiologisch gesicherten Erregers), zu niedrige Dosierung (zu geringe systemische Exposition), zu lange Dauer der Behandlung und

fehlende Beseitigung der Infektionsquelle (z.B. Fremdkörper, Abszess) (ADAMS, BASSLER, 2019; DGPI, 2019; MARCHANT et al., 2013; ZWEIGNER, SIMON, 2017).

In der Neonatologie und Pädiatrie wird ein gramnegativer bakterieller Erreger als multiresistent (MRGN) definiert, wenn er gegenüber mindestens zwei Klassen der gegen ihn empirisch eingesetzten bakteriziden Antibiotika resistent ist (2MRGN NeoPäd) (BERNER et al., 2018; KRINKO, 2011, 2013a; ZWEIGNER, SIMON, 2017); da Ciprofloxacin und andere Gyrasehemmer bei Kindern nicht zur empirischen Therapie eingesetzt werden dürfen, werden bereits solche Erreger, die früher als ESBL-Bildner ausgewiesen wurden, als problematisch angesehen (KRINKO, 2013a). ESBL-Bildner können nicht mit Cephalosporinen der Gruppen 3 sowie 4 und sollen nicht mit Piperacillin-Tazobactam, behandelt werden (HSU, TAMMA, 2014; TAMMA et al., 2015).

Die meist chromosomal kodierte AmpC-Cephalosporinase von *Enterobacter spp.* und *Citrobacter spp.* wird vor allem unter einer antibiotischen Monotherapie induziert (Ausnahmen: Cefepim und Carbapeneme) (BERNER et al., 2018; TAMMA et al., 2013; ZWEIGNER, SIMON, 2017). Kombinationen verschiedener Resistenzgene gegen verschiedene Antibiotikaklassen sind häufig (BERNER et al., 2018). Auf der Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts werden mobile Resistenzgene der unterschiedlichen gramnegativen Erreger untereinander ausgetauscht (BERNER et al., 2018; CHRISTOPH et al., 2013; MARAGAKIS, 2010). Die unkritische Anwendung von Cephalosporinen der Gruppen 2 und 3 wie Cefuroxim, Ceftazidim und Cefotaxim ist ein Selektionsfaktor für MRGN, aber auch für MRSA und VRE (CHRISTOPH et al., 2013; ZWEIGNER, SIMON, 2017). Während der kausale Zusammenhang der Anwendung von Cephalosporinen der Gruppe 3 mit dem Auftreten von MRE gesichert ist, liegen für folgende Wirkstoffe aufgrund widersprüchlicher Studien keine ausreichenden Belege vor: Penicillinen (Ampicillin, Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam, Flucloxacillin, Amoxicillin), Aminoglykoside, Vancomycin (in Bezug auf MRGN, nicht auf VRE) sowie Carbapeneme (CHRISTOPH et al., 2013; ZWEIGNER, SIMON, 2017).

Bei der 2011 in Deutschland durch die KRINKO eingeführten MRGN-Klassifikation (s. *Tabelle 5 und 66*) handelt es sich um eine Besonderheit, welche zur Prävention von Transmissionen als Teil des Hygienemanagements entworfen wurde (KRINKO, 2011). Ausschließlich als Kombinationspartner eingesetzte Antibiotika wie Aminoglykoside, Fosfomycin, Aztreonam oder bestimmte Reserveantibiotika wie Colistin und auch die neuen Kombinationen aus Cephalosporinen mit Betalaktamase-Inhibitoren (Ceftazidim-Avibactam; Ceftolozan-Tazobactam usw.) tragen nicht zur Klassifikation bei (KRINKO, 2011; ZWEIGNER, SIMON, 2017). 2013 erfolgte aufgrund der in der Neonatologie nur als Reserveantibiotika eingesetzten Fluorchinolone und der auch dadurch schon bestehenden Therapieeinschränkung durch Resistenzen gegen Acylureidopenicilline sowie

Cephalosporine der Gruppe 3 und 4 eine Erweiterung der für Erwachsene entworfenen Klassifikation um die Kategorie 2MRGN NeoPäd (BERNER et al., 2018; KRINKO, 2013a; ZWEIGNER, SIMON, 2017). Da eine Resistenz durch ESBL häufig mit einer Resistenz gegen Aminoglykoside gekoppelt ist, sind 2MRGN gegen die am häufigsten eingesetzte empirische antibiotische Therapie resistent (ZIEGLER, 2015). 2MRGN ist aber zugleich die in der Neonatologie am häufigsten nachgewiesene Resistenzkategorie gramnegativer Erreger (BERNER et al., 2018; ZWEIGNER, SIMON, 2017).

Im Gegensatz zu MRSA ist für MRGN und VRE keine wirksame Dekolonisationsstrategie verfügbar, da der Gastrointestinaltrakt das hauptsächliche Erregerreservoir darstellt und effektive schleimhautgängige Antibiotika erfordern würde (BERNER et al., 2018; CHRISTOPH et al., 2013; KRINKO, 2013a; ZEMLIN et al., 2018). Von einer gastrointestinalen Persistenz von MRGN über die gesamte stationäre Verweildauer ist auszugehen (CHRISTOPH et al., 2013)

Während eines Ausbruchs ESBL-produzierender *Enterobacteriaceae spp.* auf einer NICU konnten prophylaktisch eingesetztes orales Gentamicin und Colistin die gastrointestinale Kolonisation nicht verhindern (BERNER et al., 2018; STRENGER et al., 2011). Zudem wurden Colistin-resistente *Klebsiella pneumoniae* und *Klebsiella oxytoca* selektioniert (BERNER et al., 2018; STRENGER et al., 2011).

Bei MRSA wurde von einem langfristigen Dekolonisationserfolg in maximal 50 % der Fälle berichtet (HEINRICH et al., 2011; KOTLOFF et al., 2019; KRAUS-HAAS et al., 2015a), wobei sowohl die Vulnerabilität der Haut in den ersten Lebenswochen als auch die häufige Kolonisation des Gastrointestinaltrakts auch hier ein wesentliches Hindernis darstellt (BERNER et al., 2018; CHRISTOPH et al., 2013).

Eine Kolonisation durch MRGN gilt als Risikofaktor für eine spätere NI durch diese (BERNER et al., 2018). Sowohl Transmission als auch die Entwicklung einer Infektion nach einer Kolonisation sind speziesspezifisch, beispielsweise ist dies bei *Klebsiella spp.* häufiger als bei *Enterobacter spp.* der Fall (BERNER et al., 2018). Verglichen mit MRGN und MRSA ist die Infektionsrate unter den vormals besiedelten Kindern bei VRE deutlich geringer als bei MRSA und bestimmten MRGN (ANDERSSON et al., 2019; CHRISTOPH et al., 2013).

Multiresistenz und Virulenz sind nicht gleichzusetzen, da beispielsweise *Serratia marcescens* und *Pseudomonas aeruginosa* auch ohne Vorliegen einer Multiresistenz ein höhere Rate von Transmission und nosokomialer Infektion als MRE aufweisen können (CHRISTOPH et al., 2013; KRINKO, 2013a; SIMON, TENENBAUM, 2013). NI durch MRE sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert; dies wird darauf zurückgeführt, dass diese Erreger nicht durch empirische ABT erfasst werden (BERNER et al., 2018; BIZZARRO, GALLAGHER, 2007; CELIK et al., 2012; CHRISTOPH et al., 2013; FOLGORI et al., 2017; NOUR et al., 2017; TSAI et al., 2014; ZWEIGNER, SIMON, 2017).

2.4 Surveillance als Kernkomponente der Infektionsprävention und -kontrolle

Geffers definiert die Surveillance von NI als (Zitat) „[...] fortlaufende, systematische Erfassung, Analyse und Interpretation nosokomialer Infektionsraten die für das Planen, die Einführung und Evaluation von medizinischen Maßnahmen notwendig sind, einschließlich der Übermittlung an die diejenigen, die diese Informationen benötigen.“ (GEFFERS, 2014). Ziel ist neben der Ermittlung epidemiologischer Daten die Prävention nosokomialer Infektionen (GEFFERS, 2014; GEFFERS, 2018). Die Prävention von NI verfolgt auf individualmedizinischer Ebene das Ziel, dass VLBWI möglichst gesund überleben und ihr Entwicklungspotenzial ausschöpfen können, besitzt aber zugleich auch große sozioökonomische Bedeutung (SIMON, EXNER, 2014). Gemäß § 23 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) muss die ärztliche Leitung der NICU sicherstellen, dass die nach dem Stand der Wissenschaft notwendigen Maßnahmen zur Prävention von NI sowie einer Transmission von MRE ergriffen werden (KRINKO, 2012b; VERBRAUCHERSCHUTZ, 2019).

Seit dem 01.01.2006 sind alle VLBWI-versorgenden Abteilungen in Deutschland gesetzlich zur Teilnahme an einer externen Surveillance von NI verpflichtet, wodurch sich das zuvor auf freiwilliger Teilnahme basierende NEO-KISS deutschlandweit etabliert hat (G-BA, 2005; GASTMEIER et al., 2004) (GEFFERS, 2014; LEISTNER, 2013). Anhand der Datenbank von NEO-KISS werden standardisierte Infektionsraten als Verhältnis der erwarteten zu den tatsächlich beobachteten Infektionen für die einzelne NICU unter Berücksichtigung der jeweiligen Patientenzusammensetzung berechnet und dieser mitgeteilt, ob mehr, genauso viele oder weniger NI als erwartet auftreten (GEFFERS, 2018; GEFFERS et al., 2014; LEISTNER, 2013). Dies erlaubt der Abteilung sowohl die longitudinale Selbstbeobachtung als auch ein Benchmarking (GEFFERS, 2014; GEFFERS, 2018). Die Reduktion von NI durch die Surveillance mittels NEO-KISS ist gut belegt und wird auf das Prinzip einer Sensibilisierung des Behandlungsteams der NICU für mögliche Probleme mit nachfolgenden Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgungsqualität zurückgeführt (ESTAN-CAPELL et al., 2019; GEFFERS, 2014; GEFFERS, 2018; SCHRÖDER et al., 2015; SCHWAB et al., 2007).

Eine externe Surveillance wie NEO-KISS weist auch relevante Einschränkungen auf: So ist das System bei einer Infektionshäufung nicht in der Lage, zwischen einer Kohorte VLBWI mit besonderen individuellen Risikofaktoren jenseits der erfassten Variablen und einem strukturellen Problem der NICU zu unterscheiden (LEISTNER, 2013). Diese nur intern leistbare Evaluation ist Aufgabe der einzelnen neonatologischen Abteilung samt beteiligter Mikrobiologie und Krankenhaushygiene (LEISTNER, 2013). Zudem dient NEO-KISS nicht der klinischen Diagnose einer NI und erlaubt keine Entscheidung über die Art und Dauer der Therapie (GEFFERS, 2018). Eine externe Surveillance ist somit ein wesentlicher Teil des

Qualitätsmanagements (QM), ersetzt allerdings nicht die Entwicklung interner Standard Operation Procedures (SOPs) und Leitlinien (LEISTNER, 2013).

Seit 2016 erfasst NEO-KISS nicht mehr nur die Behandlungsdauer/Length of Therapy (LoT) in Form der Tage mit Antibiotika, sondern auch die Days of Therapy (DoT) in Form der Tage mit jeweiliger antibiotischer Substanz sowie den Nachweis von MRE; beide Parameter allerdings nur bis zum Erreichen eines Gewichts von 1.800 g (GASTMEIER, 2016; INFEKTIONEN, 2018).

Kolonisierte VLBWI sind das wichtigste Reservoir für die nosokomiale Transmission von MRE (BERNER et al., 2018; CHRISTOPH et al., 2013; SCHEITHAUER, SIMON, 2015). Auch eine vertikale Transmission von einer kolonisierten Mutter unter Geburt oder durch späteren Hautkontakt wie etwa beim Stillen ist möglich (CHRISTOPH et al., 2013). Fast alle MRE können Stunden bis Monate in der unbelebten Umgebung des VLBWI überleben (BERNER et al., 2018). Aufgrund der Möglichkeit der Transmission über nicht desinfizierte Hände des Personals von NICU und neonatologischer IMC ist eine gute Händehygiene wesentlich (BERNER et al., 2018; CHRISTOPH et al., 2013; DONG et al., 2019; HELDER et al., 2010; KRINKO, 2012a; SCHEITHAUER et al., 2011; SIMON, EXNER, 2014; ZINGG et al., 2017). Bereits die Kolonisation eines VLBWI mit einem MRE erhöht den pflegerischen Betreuungsaufwand und Verbrauch an Ressourcen deutlich (BERNER et al., 2018). Barrieremaßnahmen dienen der Verhinderung der Transmission und damit der Sicherheit der anderen Patienten der NICU und neonatologischen IMC, dürfen aber zugleich nicht die Versorgungsqualität des kolonisierten VLBWI verringern (BERNER et al., 2018). Zum Unterbrechen der Übertragungskette wird zudem die proaktive Strategie der Surveillance der mikrobiologischen Kolonisation eingesetzt (BERNER et al., 2018; CHRISTOPH et al., 2013; KRINKO, 2012b).

2.4.1 Kolonisationsscreening (KoS)

Seit 2012 empfiehlt die KRINKO bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen ein wöchentliches mikrobiologisches Kolonisationsscreening (KoS) (KRINKO, 2012b). Als besonders pathogen und somit mit einem hohen Risiko für Ausbrüche gelten *Serratia marcescens* (BERGER, 2002) und *Pseudomonas aeruginosa* (KRAUS-HAAS et al., 2015b; KRINKO, 2013a).

Der Einsatz des KoS zur Prävention von NI geht davon aus, dass ihre überwiegende Mehrzahl endogenen Ursprungs ist, der auslösende Erreger also zuvor ein Reservoir wie Nasopharynx oder Gastrointestinaltrakt kolonisieren musste (FREUDENHAMMER M, 2019; KRINKO, 2012b; SCHEITHAUER, LEMMEN, 2013). Folglich gilt die Kolonisation durch bestimmte Spezies als Risikofaktor für eine nachfolgende Infektion; primär exogen übertragene Infektionen (z.B. durch kontaminierte Parenteralia) hingegen bleiben von diesen Überlegungen unberührt (HÄRTEL, 2013; SCHEITHAUER, SIMON, 2015).

Auf dem Konzept Kolonisation vor Infektion basiert auch das Screening der mütterlichen Rektovaginalflora auf Gruppe B-Streptokokken (BERUFSVERBAND DER FRAUENÄRZTE E.V. (BVF), 2016; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE, 2019); die Einführung der intrapartalen antibiotischen Prophylaxe (IAP) führte zum deutlichen Rückgang der nach vertikaler Transmission auftretenden, durch GBS verursachten Early onset Disease (EOD) des Früh- und Neugeborenen (BERNER et al., 2018; BERUFSVERBAND DER FRAUENÄRZTE E.V. (BVF), 2016; ZEMLIN et al., 2018). Im Gegensatz dazu zeigte sich kein Effekt der IAP auf die Late onset Disease (LOD) (BERNER et al., 2018; ELLING et al., 2014); bei dieser handelt es sich um einen Sonderfall, da selten auch ein exogener Transfer mit kurzer Inkubationszeit beobachtet wurde (ELLING et al., 2014). Seit Einführung der IAP ist die LOD häufiger als die EOD (BERNER et al., 2018).

Dass die Exposition des Feten gegenüber Antibiotika in Form der IAP zu einer Zunahme von MRGN führt, wurde bislang nicht nachgewiesen (BERUFSVERBAND DER FRAUENÄRZTE E.V. (BVF), 2016; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE, 2019).

Die KRINKO bewertete 2012 auch aufgrund inzwischen publizierter Studien zum Zusammenhang zwischen der gastrointestinalen Kolonisation und einer LOS durch bestimmte Erreger das Risiko neu (GRAHAM et al., 2007; KRINKO, 2012b; PARM et al., 2011; SMITH et al., 2010). Ein weiterer Grund waren Nachweise der vom Indexfall einer Sepsis ausgehenden Kolonisation weiterer VLBWI mit einem MRE (KRINKO, 2012b; MAMMINA et al., 2007).

Die klinische Surveillance wird von RKI, den Centers for Disease Prevention and Control (CDC, USA) und dem European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC, EU) als integraler Teil des Hygienemanagements betrachtet (CHRISTOPH et al., 2013; KRAUSHAAS et al., 2015b).

Das von der KRINKO empfohlene KoS auf der NICU ist ein deutscher Sonderweg in der Neonatologie (SIMON, TENENBAUM, 2013), da weder in den anderen europäischen Ländern noch in den USA vergleichbare Screeningprogramme von den zuständigen Gremien oder Fachgesellschaften empfohlen werden (FREUDENHAMMER M, 2019; SCHEITHAUER, SIMON, 2015). Gleichwohl wird in einigen Ländern wie etwa Großbritannien ein KoS von bis zu 40 % der NICU durchgeführt (FREUDENHAMMER M, 2019; SCHEITHAUER, SIMON, 2015). Auch ein Screening auf *S. aureus* ist in vielen NICUs in den USA inzwischen verbreitet, weil einige Studien einen Nutzen der Dekolonisation und der Etablierung von krankenhaushygienischen Barrieremaßnahmen belegen konnten (LINDNER et al., 2016; POPOOLA et al., 2016; SAIMAN, 2016; WISGRILL et al., 2017). Der Grund für den Verzicht auf eine Implementierung in anderen Ländern sind hoher Verbrauch an Ressourcen bei gleichzeitig (noch) fehlender belastbarer wissenschaftlicher Evidenz

eines infektionspräventiven Nutzens außerhalb von nosokomialen Infektionsausbrüchen (BERNER et al., 2018; CHRISTOPH et al., 2013; DIAS, SALEEM, 2019; FOLGORI et al., 2017; SCHEITHAUER, SIMON, 2015). Die Evidenzkategorien der KRINKO-Empfehlungen zum KoS entsprechen nahezu ausnahmslos der Kategorie II, Zitat: „Kategorie II: Diese Empfehlung basiert auf hinweisenden Studien/Untersuchungen *und* strengen, plausiblen und nachvollziehbaren theoretischen Ableitungen.“ (KRINKO, 2010). Einzelne Aspekte wie die sowohl für den praktischen Ablauf auf der NICU als auch ökonomisch bedeutsame Frequenz des KoS (Empfehlung: wöchentlich) sind nur unzureichend belegt (SCHEITHAUER, SIMON, 2015).

Mittels KoS soll frühzeitig eine Transmission von MRE sowie Erregern hoher Pathogenität entdeckt werden, um die von einem Indexfall ausgehende mögliche Kolonisation weiterer VLBWI durch über die Basishygiene hinausgehende Barrieremaßnahmen zu verhindern (CHRISTOPH et al., 2013; KRINKO, 2012b; SCHEITHAUER, SIMON, 2015). Mit der Prävention der Kolonisation durch MRE soll auch das Risiko nachfolgender NI reduziert werden, gegen welche die übliche empirische ABT nicht wirksam wäre (KRINKO, 2012b; SCHEITHAUER, SIMON, 2015). Zudem liefert das Screening Hinweise, die individualmedizinisch von erheblicher Bedeutung sein können: Die Kenntnis einer Kolonisation erlaubt im Fall des Verdachts auf eine LOS oder eine sonstige systemische Infektion die Anpassung der empirischen ABT (SCHEITHAUER, SIMON, 2015; SIMON, TENENBAUM, 2013). Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Risikos von VLWBI für die Entwicklung eines septischen Schocks oder einer Meningitis bei Nichterfassung des Erregers durch die gewählte Antibiotikatherapie relevant (SIMON et al., 2013; ZEMLIN et al., 2018). So stellte die KRINKO fest: (Zitat) „Individualmedizinisch muss bei der empirischen [...] Therapie [...] die Kolonisation des Kindes mit Infektionserregern berücksichtigt werden, die gegen das antibiotische Standardregime der Abteilung resistent sind. Wenn mehrere Frühgeborene einer NICU mit bestimmten MRE kolonisiert sind, muss ggf. die empirische Therapiestrategie der Abteilung angepasst werden.“ (KRINKO, 2013a). Diese Einschätzung wurde kürzlich auch von den Autorinnen und Autoren der Konsensusempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) zur Neugeborenenensepsis geteilt (ZEMLIN et al., 2018).

In einer aktueller Umfrage gaben Neonatologen aus 74 von 79 (94%) teilnehmenden NICUs an, die Ergebnisse des KoS bei der Auswahl der empirischen Therapie der LOS zu berücksichtigen (LITZ et al., 2019). Einige aktuelle Publikationen zur Umsetzung des KoS heben diesen Aspekt positiv hervor (BAIER et al., 2019; LINDNER et al., 2016; ZIEGLER, 2015), andere kritisieren, dass eine solche Anpassung der empirischen Therapie zu einem ungezielten Einsatz von Carbapenemen und Vancomycin führe (SCHEITHAUER, SIMON, 2015; SCHMEH et al., 2019). Die geringe Rate positiver Blutkulturen kann dazu führen, dass

eine einmal empirisch begonnene Therapie mit einem Carbapenem fortgeführt und trotz negativer Blutkultur nicht deeskaliert wird (SCHEITHAUER, SIMON, 2015).

Tatsächlich ist der positive prädiktive Wert eines solchen Kolonisationsbefundes niedrig: Nach einer aktuellen systematischen Analyse der verfügbaren Studien entwickeln nur ca. 8% im Verlauf eine LOS durch den entsprechenden Erreger (SEIDEL, 2018). Im Gegensatz zum hohen negativen prädiktiven Wert eines zweimal wöchentlich durchgeführten nasopharyngealen und rektalen KoS von 94 % für eine LOS durch gramnegative Erreger ermittelte die in Estland von *Parm et al.* durchgeführte Studie einen positiven prädiktiven Wert von nur 4 %. (PARM et al., 2011). Der konträr hierzu von *Smith et al.* ermittelte sehr hohe positive prädiktive Wert von 94 % weist eventuell auf unterschiedliche Risikofaktoren zwischen den Kohorten hin (SCHEITHAUER, SIMON, 2015; SMITH et al., 2010). Letztlich ist unbekannt, warum einige unter den mit dem gleichen Isolat kolonisierte VLBWI im Gegensatz zur Mehrheit ohne erkennbar anderes Risikoprofil schwere Infektionen erleiden (BERNER et al., 2018; COLLINS et al., 2018; GORTNER, 2013; SCHEITHAUER, SIMON, 2015).

Zusammengefasst besitzt das in Deutschland durchgeführte KoS als ein zusätzliches mikrobiologisches Element der Surveillance im Gegensatz zum NEO-KISS eine (noch) geringe Evidenz hinsichtlich der angestrebten Präventionsziele; es könnte allerdings zu einer Zunahme des Einsatzes von Reserveantibiotika führen (BERNER et al., 2018; SCHEITHAUER, SIMON, 2015; SCHMEH et al., 2019)

2.5 Antibiotic Stewardship (ABS)

Unter Antibiotic Stewardship (ABS) wird eine systematische Strategie der rationalen, möglichst Leitlinien-konformen, gezielten und restriktiven Anwendung von Antibiotika verstanden (DGPI, 2019; SIMON et al., 2018; SOCIETY FOR HEALTHCARE EPIDEMIOLOGY OF AMERICA (SHEA) et al., 2012). Primäres Ziel ist nicht die Rationierung von Antibiotika, sondern die bestmögliche Diagnostik (auch als Diagnostic Stewardship bezeichnet) und Therapie der individuellen Infektion unter Minimierung von Nebenwirkungen (DGPI, 2019; SIMON et al., 2018; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019).

Im Gegensatz zu der Zeit vor dem Jahr 2000 gelangten seitdem nur wenige neue, gegen MRE wirksame Antibiotika zur Zulassung, woraus ein in der Erwachsenenmedizin bereits gut belegtes, zunehmendes Missverhältnis der Prävalenz von MRE zur Anzahl der verfügbaren Reserveantibiotika resultiert (BARTLETT, 2011; ZWEIGNER, SIMON, 2017). ABS-Programme sollen dieser Entwicklung durch Erhaltung der Effektivität der verfügbaren Antibiotika mittels Verringerung des Selektionsdrucks entgegenwirken (BARTLETT, 2011; BERNER et al., 2018; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019; ZWEIGNER, SIMON, 2017).

Zu überprüfende Aspekte der Anwendung von Antibiotika sind: Indikationsstellung, Auswahl der Substanzen bei empirischer und gezielter Therapie, Dosierung und Dosierungsintervall, Drug Monitoring, Interaktionen und Verabreichungsdauer (BERNER et al., 2018; DGPI, 2019; GKENTZI, DIMITRIOU, 2019; GOLDMAN et al., 2019; RAMASETHU, KAWAKITA, 2017). Auf NICUs und neonatologischer IMCs sind die empirische und gezielte Therapie von EOS, LOS inklusive CLABSI, VAP und NEC wesentliche Ansatzpunkte eines ABS (DGPI, 2019; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019). Interne Leitlinien, infektiologische (ABS-) Konsile und gezielte Audits sollten insbesondere folgende Themen adressieren:

- Überprüfung einer aufgrund des Verdachts einer systemischen Infektion begonnenen empirischen antibiotischen Therapie nach 48-72 h samt Kriterien zur Beendigung (BERNER et al., 2018; DGPI, 2019; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019)
- Empirischer und gezielter Einsatz von Reserveantibiotika wie Piperacillin/Tazobactam, Carbapenemen, Glykopeptiden, Gyrasehemmern und Linezolid (BERNER et al., 2018; DGPI, 2019; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019)
- Dosierungen und Dosierungsintervalle nach Gestationsalter und Gewicht (DGPI, 2019)
- Deeskalation der antibiotischen Therapie bei bekanntem Erreger und Antibiogramm (BERNER et al., 2018; DGPI, 2019)
- Vorabdiskussion und Festlegung der therapeutischen Konsequenz einer Kolonisation durch MRE im Fall des Infektionsverdachts (BERNER et al., 2018; DGPI, 2019)

Die therapeutische Relevanz kolonisierender MRE für die empirische Therapie ist hierbei ein kritischer und kontroverser Punkt (BERNER et al., 2018; DGPI, 2019; KRINKO, 2013a; SCHEITHAUER, SIMON, 2015). Die S2k-Leitlinie der DGPI zu ABS 2019 stellt fest, dass (Zitat) „[...] nicht jedes mit einem 2MRGN-Neo-Päd-Isolat besiedelte Frühgeborene bei jedem Infektionsverdacht sofort mit einem Carbapenem behandelt werden muss.“ (DGPI, 2019).

Dort wie auch in anderen Publikationen wird zudem empfohlen, dass in NICUs mögliche Indikationen für (Reserve-)Antibiotika definiert werden sollen (DGPI, 2019; LEE et al., 2017a; LEE et al., 2016; SPYRIDIS et al., 2016; VAN HERK et al., 2016). Härtel et al. dokumentierten in Kliniken des GNN eine erhöhte Rate des Einsatzes von Reservetherapeutika nach Medienberichten über Ausbrüche (HÄRTEL, 2016), z.B. in Bremen (HALLER et al., 2015). Die Entscheidung für den Einsatz von Reserveantibiotika wird somit nicht ausschließlich durch die individuellen medizinischen Charakteristika der VLBWI und der NICU beeinflusst (HÄRTEL, 2016).

Das mikrobiologische Labor soll den behandelnden Ärzten von NICU und neonatologischer IMC regelmäßig eine Statistik der im Kontext von NI nachgewiesenen Erreger und deren

Resistenzprofil zur Verfügung stellen (DGPI, 2019; KRINKO, 2013b). Diese Daten sind gemäß §23 IfSG (VERBRAUCHERSCHUTZ, 2019) mit den durch die Klinikapotheke zur Verfügung zu stellenden abteilungsspezifischen Verbrauchsdaten der Antibiotika zu vergleichen, um die empirische und gezielte antibiotische Therapie zu überprüfen (BERNER et al., 2018; DGPI, 2019).

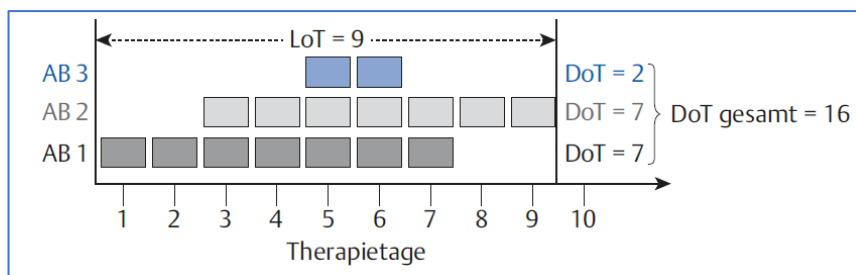
Zum Erreichen der Ziele des ABS wurden verschiedene Maßnahmen entwickelt: Prospektives Audit mit nachträglichem Feedback an das Behandlungsteam über dessen Verordnungsqualität, Restriktion bestimmter Substanzen mit erforderlicher Freigabe durch einen Infektiologen, computergestützte Verordnungssysteme auf der Basis hinterlegter Algorithmen und Warnhinweise, zudem Schulungen und interdisziplinäre Visiten (BERNER et al., 2018; DGPI, 2019; KITANO et al., 2019; PATEL, SAIMAN, 2012; POLIN et al., 2012a; SIMON et al., 2018; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019). Während das prospektive Audit eine Deeskalation, indirekte Schulung und gute Akzeptanz durch das Behandlungsteam erreicht, wirkt es nicht auf den empirischen Einsatz von Reserveantibiotika (SIMON et al., 2018). Dies wird zwar durch restriktive Systeme erreicht, in welcher ein Infektiologe durch NICUs und neonatologische IMCs kontaktiert werden muss, erfordert allerdings einen Rufdienst und schränkt die Autonomie der Behandler deutlich ein (DGPI, 2019).

Es wurde mehrfach belegt, dass ABS-Programme den Antibiotika-Verbrauch auf NICUs und neonatologischer IMCs ohne Gefährdung der Behandlungserfolge senken können (ASTORGA et al., 2018; CANTEY et al., 2016; MCCARTHY et al., 2018; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019). Insgesamt ist festzuhalten, dass die Prävention und Kontrolle von MRE und NI, die Antibiotika-Anwendung unter dem ABS-Prinzip sowie die gezielte und mit den bestmöglichen Methoden durchgeführte Diagnostik (Diagnostic Stewardship) nicht als getrennte, sondern im Hochrisikobereich NICU und neonatologischer IMC ineinandergreifende und sich gegenseitig ergänzende Aspekte der klinischen Praxis begriffen werden sollen (DGPI, 2019; DIK et al., 2017; KIERNAN, 2017; MANNING et al., 2018; MESSACAR et al., 2017; MIELKE, 2018; SCHEITHAUER, SIMON, 2015; SEPTIMUS, 2018; SIMON et al., 2018; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019).

2.5.1 Analyse des Antibiotikaverbrauchs

Die Auswertung des Antibiotika-Verbrauchs einer Abteilung ist ein grundlegender Bestandteil („core component“) jedes ABS-Programms (DGPI, 2019; MCCARTHY et al., 2018). Dieses erfordert in der Pädiatrie aber methodische Besonderheiten (BERNER et al., 2018; DGPI, 2013, 2019; FORTIN et al., 2014; GRAVATT, PAKYZ, 2013; KOCH-INSTITUT, 2013; PORTA et al., 2012; VALCOURT et al., 2009):

Die Mengen der von der Klinikapotheke an NICUs und neonatologische IMCs ausgelieferten intravenöser Antibiotika in Form der handelsüblichen Ampullen (bzw. in *Gramm* oder in *Defined* oder *Recommended Daily Doses*) (DE WITH et al., 2009; KUSTER et al., 2008) sind zwar einfach abrufbar, entsprechen jedoch nicht dem tatsächlichen Verbrauch (DGPI, 2019; SIMON et al., 2018). Die gewichtsbezogene Dosierung erfolgt auf Station dadurch, dass der Ampulle die erforderliche Menge entnommen und der restliche Inhalt verworfen wird (KRINKO, 2018). Arzneimittelrechtlich ist nur der Apotheke unter Reinraumbedingungen eine Portionierung der Wirkstoffmenge einer für die Einmalverwendung vorgesehen Fertigungampulle erlaubt (KRINKO, 2018).



AB: Antibiotikum; aus (BERNER et al., 2018), S. 77

Abbildung 1: Berechnung der Length of Therapy (LoT) und Days of Therapy (DoT) am Beispiel dreier Antibiotika

Der Antibiotikaverbrauch in der Pädiatrie sollte im günstigsten Fall patientenbezogen durch die Erfassung der Tage mit Antibiotika (Length of Therapy, LoT) sowie der substanzspezifischen Tage (Days of Therapy, DoT) bestimmt werden (s. Abb. 1) (BERNER et al., 2018; DGPI, 2019).

Aber auch diese isolierte Aufschlüsselung des Verbrauchs klärt nicht, ob Indikation, Substanzauswahl und Dauer korrekt waren (SIMON et al., 2018). Hierzu sind gezielte Audits oder Punktprävalenz-Untersuchungen mit Einzelfall-bezogenen Analysen nach sorgfältig definierten Kriterien (GHARBI et al., 2016; HURST et al., 2016; KREITMEYR et al., 2017; SPIVAK et al., 2016), auch als Ausdruck eines QM, erforderlich (DGPI, 2019; GEFFERS, 2014; SCHULMAN et al., 2015). Zentrale Frage hierbei ist, ob der Verbrauch der Antibiotika adäquat mit dem Risikoprofil der VLWBI und ihrer Infektionsrate korreliert (SCHULMAN et al., 2015; WIRTSCHAFTER et al., 2011).

2.6 Fragestellungen des Audits

Aufgrund des monozentrischen und retrospektiven Ansatzes kann die vorliegende Arbeit zwar nicht die oben beschriebene geringe Evidenz des KoS hinsichtlich der Prävention von NI valide erhöhen, folgt aber ausdrücklich dem Aufruf der KRINKO zur wissenschaftlichen Evaluation des KoS (CHRISTOPH et al., 2013) durch Untersuchung folgender Fragen:

2.6.1 Primäre Fragestellungen

- Erhöht die Einführung des KoS (ab 2012) den Verbrauch von Reserveantibiotika (gemessen in DoT und LoT) in der empirischen ABT von NI, insbesondere von Carbapenemen und Gyrasehemmern?
- Wurde die etablierte klinische Praxis der mikrobiologischen Diagnostik und antibiotischen Therapie der LOS durch die Einführung des KoS beeinflusst?

2.6.2 Sekundäre Fragestellungen

- Weisen die Gruppen vor (2009-2011) und nach (2012-2014) Einführung des KoS Unterschiede in Risikoprofil und NI-Rate auf, welche eine vom KoS unabhängige Änderung der ABT begründen?
- Wie hoch ist die Prävalenz der Kolonisation durch MRE?
- Wie viele durch MRE kolonisierte VLBWI entwickeln im Verlauf eine LOS durch diesen Erreger?
- Welchen Anteil haben durch MRE verursachte NI an allen NI (hier bezogen auf BSI)?
- Ist die ABT ein Risikofaktor für die Kolonisation mit MRGN?
- Besteht eine Korrelation von LoT und DoT mit dem Tag des Erstnachweises eines MRGN?
- Welche weiteren Risikofaktoren für eine Besiedlung mit MRGN können ermittelt werden?
- Bei welchen Indikationen und Risikofaktoren werden Carbapeneme eingesetzt?
- Ist die untersuchte Population hinsichtlich Morbidität, Mortalität, Rate nosokomialer Infektionen, ABT und Prävalenz von MRGN mit anderen Studien vergleichbar oder bestehen grundlegende strukturelle Unterschiede?
- Ergeben sich konkrete Ansatzpunkte für eine Verbesserung der Struktur- und Prozessqualität im Sinne eines Qualitätsmanagements (QM)?
- Welche Limitationen ergeben sich aus dem retrospektiven Ansatz des Audits und ggfs. vorhandenen Defiziten in der Dokumentation (z.B. in Hinblick auf die Indikationen zur Anwendung von Antibiotika)?

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiengruppe einschließlich Antibiotic Stewardship (ABS)

- Prof. Dr. med. Arne Simon, Oberarzt der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Koordinator der Arbeitsgruppe *Neonatologische Intensivmedizin* der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut, Berlin. Koordinator der Arbeitsgruppe ABS der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (gemeinsam mit Prof. Dr. Johannes Hübner, München)
- Prof. Dr. med. Barbara Gärtner, Leiterin der Krankenhaushygiene am Institut für Mikrobiologie und Hygiene
- Prof. Dr. med. Sascha Meyer, Leitender Oberarzt der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
- Prof. Dr. med. Michael Zemlin, Direktor der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
- Dr. Martina Geipel, Oberärztin der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Hygienebeauftragte Ärztin der NICU
- Dr. Zoltan Takacz, Oberarzt der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
- Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI)
- Marika Schöndorf
- Dominik Schöndorf

3.2 Studienkonzept

Die hier dargestellten Ergebnisse wurden ausschließlich durch ein retrospektives Audit klinischer Routinedaten ermittelt. Die Auswirkungen des am 01.01.2012 eingeführten KoS sollten anhand des Vergleichs von jeweils 3 Jahrgängen vor und nach diesem Stichtag untersucht werden. Folglich begann der Zeitraum der Datenerfassung mit Geburt des 1. VLBWI am 01.01.2009 und endete mit Entlassung des letzten noch 2014 geborenen VLBWI am 14.03.2015. Bei der Untersuchung handelt es sich um ein Projekt des klinikinternen Qualitätsmanagements (QM) des Zentrums für Frauen, Kinder und Adoleszente am Universitätsklinikum des Saarlandes. Die Auswertung von NI und Antibiotikaverbrauch erfolgte aufgrund der strukturellen Nähe und organisatorischen Verflechtung von NICU und neonatologischer IMC für beide Stationen gemeinsam, der Erstdnachweis eines MRGN hingegen wurde stationsbezogen erfasst.

3.2.1 Zwei selbstständige Dissertationen

Die in dieser Arbeit untersuchten Daten wurden wie auch diejenigen der Dissertation Marika Schöndorfs, „*Retrospektives Audit im Rahmen des klinikinternen Qualitätsmanagements zu perinatalem und nosokomialen Erwerb von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen, mikrobiologischer Diagnostik und Hygienemanagement sowie antibiotischer Therapie der Early onset Sepsis bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g*“ (SCHÖNDORF, 2019), von beiden Doktoranden (Marika Schöndorf, Dominik Schöndorf) aufgrund des thematischen und methodischen Zusammenhangs gemeinsam erfasst.

Aus den Gemeinsamkeiten des Datenfundus (gleiche Population) ergeben sich - in enger Abstimmung mit den zuständigen Tutoren Prof. Dr. med. Arne Simon und Prof. Dr. med. Sascha Meyer - naturgemäß Überschneidungen im Ergebnisteil, die nicht als Plagiat fehlgedeutet werden dürfen. Die Auswertung der Daten und das Verfassen der Dissertationen erfolgte jeweils selbstständig. Im Falle des Übernehmens von Ergebnissen werden diese entsprechend zitiert.

3.3 Votum der Ethikkommission

Das Studienkonzept dieses retrospektiven anonymisierten QM-Audits wurde der Ethikkommission bei der Ärztekammer des Saarlandes vorgelegt (Kenn-Nummer 182/14). Das ursprüngliche Konzept beinhaltete auch einen prospektiven Teil. Im Schreiben vom 23.09.2014 formulierte die Ethikkommission die Notwendigkeit eines kompletten Ethikantrages für den prospektiven Teil der Untersuchung. Hierzu fand am 23.11.2014 auf Einladung des stellvertretenden Vorsitzenden der Kommission (Prof. Dr. med. W. Hoffmann) ein informeller Meinungsaustausch zwischen den Mitgliedern der Ethikkommission, Prof. Dr. med. A. Simon und Prof. Dr. med. N. Graf (Direktor der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) statt. Dabei ging es vor allem um die Bewertung von QM-Audits, die sich auf etablierte klinische Behandlungsstandards beziehen, durch die Ethikkommission. Zusammengefasst waren sich die Teilnehmer darüber einig, dass

- QM das Ziel verfolgt, die Patientenversorgung kontinuierlich und nachhaltig zu verbessern und somit integraler Bestandteil der Medizin ist
- sich Versorgungsqualität und Patientensicherheit nicht aus dem bloßen Vorhandensein und der Evidenz von Leitlinien und Standards von allein ergeben, sondern diese alltäglich gelebt werden müssen, um wirksam zu sein
- QM-Studien den klinisch und administrativ Verantwortlichen ermöglichen, Praktikabilität und tatsächliche Umsetzung von Leitlinien und Standards zu evaluieren

- QM-Studien Daten nutzen, die sich aus der klinischen Versorgung ergeben und nicht interventionell bzw. experimentell erzeugt werden müssen, womit zusätzliche Forschungsrisiken für die Patienten ausgeschlossen sind
- je nach Fragestellung die Daten auf der Ebene des einzelnen Falles zu erheben sind, um wissenschaftlich präzise zu arbeiten
- der Schutz persönlicher Daten gewährleistet bleibt

Die Erhöhung der Versorgungsqualität und Patientensicherheit in der zu untersuchenden Klinik, gerade durch Erkennen nicht oder nur unzureichend umgesetzter Empfehlungen oder unwirksamer oder gar schädlicher diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, ist originäres Ziel jeden QMs im Krankenhaus und damit im Interesse der Kinder und ihrer Sorgeberechtigten, womit ihr Einverständnis vorausgesetzt werden kann. Da es sich nicht um klinische Forschung mit unmittelbaren Interventionen am Patienten handelt, bedarf es keines informierten Einverständnisses und keines Ethikvotums (LYNN et al., 2007; TAYLOR et al., 2010).

Zudem würde die Hürde eines informierten Einverständnisses (mit der dann üblichen Möglichkeit einer späteren Rücknahme) aufgrund der Einführung eines unsystematischen Selektionsbias die Aussagekraft der Ergebnisse erheblich in Frage stellen. Aufgrund des Umfangs der retrospektiv verfügbaren Daten wurde auf den prospektiven Teil der Untersuchung verzichtet.

Folglich bestand keine Notwendigkeit für das Vorliegen eines positiven Ethikvotums.

3.4 Einschlusskriterien

- Geburt im Zeitraum vom 01.01.2009 00:00 Uhr bis 31.12.2014 23:59 Uhr
- Geburtsgewicht <1.500 g
- Überleben ≥ 6 Stunden postnatal

3.5 Ausschlusskriterien

- Nichterfüllung eines der genannten Einschlusskriterien
- Unzureichende Dokumentation (Fehlen von ≥ 10 % relevanter Variablen in der Akte)
- Komplexe Fehlbildung des Gastrointestinaltraktes oder gastrointestinale Perforation mit ≥ 3 Korrekturoperationen
- Diagnose eines primären Immundefektes

3.6 Identifikation der Patienten

Zunächst wurde mittels Diagnosensuche im klinischen Informationssystem des UKS (Modul *C21 des R13-Systems*, SAP SE, Dietmar-Hopp-Alle 16, 69190 Walldorf) alle Neugeborenen in der Zeit vom 01.01.2009 bis 31.12.2014 mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g identifiziert. Es wurde der gesamte stationäre Aufenthalt in der Kinderklinik bis zu Entlassung oder Verlegung in eine andere Klinik betrachtet.

3.7 Herkunft und Verarbeitung der Daten

Alle relevanten patientenbezogenen Daten wurden aus dem klinischen Informationssystem sowie den archivierten Patientenakten gewonnen und teils direkt in *IBM SPSS Statistics Version 24.0, 25.0 und 26.0 for Windows* (IBM Corp., New Orchard Road, Armonk, NY 10504, USA), teils zuerst in *Microsoft Excel Version 2010 und 2016* (Microsoft Corp., One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-7329, USA) erfasst und dann in *IBM SPSS Statistics* übertragen.

3.8 Datenschutz

Der Zugriff auf das Klinikinformationssystem erfolgte ausschließlich autorisiert über die persönlichen passwortgeschützten Kennungen der beiden Doktoranden. Die Erfassung der elektronischen und in Form der archivierten Akten vorliegenden Daten erfolgte ausschließlich innerhalb der Klinik, hierbei wurde der Transfer in die o. g. Softwareprogramme pseudonymisiert durchgeführt.

3.9 Klinische Variablen

3.9.1 Scoring und Schweregrade

Die Apgar-Werte (APGAR, 1953; MAIER, 2017) wurden der ärztlichen Dokumentation entnommen, der Clinical Risk Index for Babies (CRIB) (COCKBURN F. , 1993) hingegen als intern nicht üblicher Score selbstständig anhand der dokumentierten Variablen berechnet. Hierbei ist zu beachten: Je besser die postnatale Adaptation verläuft, desto höher sind die Punktwerte im Apgar-Score und desto niedriger diejenigen des CRIB. (COCKBURN F. , 1993; MAIER, 2017). Als intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) (FIGUERAS, GARDOSI, 2011; UNTERSCHIEDER et al., 2013) wurde das Vorliegen eines altersbezogenen Geburtsgewichts unter der 10. Perzentile (VOIGT et al., 2010) plus Vorliegen einer pathologischen Doppler-Sonografie der Umbilikalgefäße gewertet.

Der Schweregrad von Atemnotsyndrom (ANS) (MAIER, 2017) und bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) (JOBE, BANCALARI, 2001; MAIER, 2017) wurde anhand der bildgebenden

Befunde und der Pflegedokumentation des Sauerstoffbedarfs zum Zeitpunkt vollendeter 36. Schwangerschaftswochen (SSW) ermittelt.

Der Schweregrad einer intraventrikulären Blutung (IVH) (DEEG et al., 1999; MAIER, 2017; PAPILE et al., 1978) wurden den sonografischen Befunden entnommen. Der Schweregrad der Nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) (BELL, 1978; GASTMEIER, 2016; GORDON et al., 2007) wurde der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation, derjenige einer Frühgeborenenretinopathie (ROP) (INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF, 2005) der augenärztlichen Befunddokumentation entnommen.

3.9.2 Ziele der Surveillance

Zur Erfassung der Ereignisse Sepsis, VAP und NEC wurden die auch in der AWMF-Leitlinie genutzten Kriterien des NEO-KISS (GASTMEIER, 2016; ZEMLIN et al., 2018) verwendet; bei Auftreten einer Sepsis wurde erfasst, ob gemäß Definition eine Assoziation mit einer CL oder einer PVK bestand (s. *Definitionen*).

3.9.3 Device-Anwendungstage

3.9.3.1 Gefäßkatheter

Bei der Erstversorgung eines VLBWI waren die Anlage eines zentralvenösen Katheters über die noch offene Nabelvene und die Anlage eines arteriellen Katheters über die Nabelarterie üblich. Der Nabelvenenkatheter (NVK) wurde zumeist nach 5 (3-7) Tagen durch einen zentralvenösen Einschwemmkatheter (PICC) ersetzt. Nabelarterienkatheter (NAK) wurden nach 5-7 Tagen entfernt oder, falls weiterhin eine invasive Blutdruckmessung erforderlich war, durch einen Katheter in einer peripheren Arterie ersetzt (*A. radialis*, *A. tibialis posterior*). Die Tage mit NVK und die Tage mit PICC wurden summiert und als Tage mit CL erfasst. Das Vorliegen eines arteriellen Katheters wurde nicht gesondert erfasst.

Die Tage mit peripherer Venenverweilkanüle (PVK) wurden unabhängig vom Vorliegen einer CL erfasst. Die Anzahl der Wechsel eines PICC, ausgewiesen als CL-Wechsel, wurde als Surrogatparameter des nicht eigens dokumentierten Verdachts auf CLABSI erfasst.

3.9.3.2 Rickham-Reservoir und VP-Shunt

Ein nach einer intraventrikulären Blutung auftretender posthämorrhagischer Hydrozephalus wurde zumeist primär durch Implantation eines Rickham-Reservoirs und hierüber regelmäßig erfolgender Liquorentnahmen versorgt. Falls erforderlich wurde sekundär, nur selten primär, ein VP-Shunt zur dauerhaften, internen Liquorableitung implantiert. Die Tage mit Rickham-Reservoir und die Tage mit VP-Shunt wurden erfasst.

3.9.3.3 **Beatmung**

Hier wurden alle Tage mit Endotrachealtubus erfasst. Tage mit Nasenkanülen mit hoher Flussrate (HFNC) und Rachen-Tubus wurden unter nicht-invasiver Beatmung subsummiert.

3.9.4 **Standard operation procedures**

Es wurde untersucht, ob Standard operation procedures (SOPs) zur Blutkulturdiagnostik bei EOS und LOS, zur Lumbalpunktion bei EOS und LOS und zur antibiotischen Therapie von EOS und LOS vorlagen.

3.9.5 **Drug Monitoring**

Es wurde erhoben, ob Gentamicin und Vancomycin unter Drug Monitoring angewandt wurden.

3.10 **Mikrobiologische Variablen**

3.10.1 **Patientenbezogene Befunde**

Ausnahmslos alle während des stationären Aufenthaltes erhobenen mikrobiologischen Befunde der in das Audit eingeschlossenen Frühgeborenen wurden erfasst und ausgewertet. Dazu wurde das im Institut für Medizinische Mikrobiologie am UKS etablierte Programm *i/med info* (DORNER GmbH & Co. KG, Neuenburger Straße 4, 79379 Müllheim) genutzt.

3.10.2 **Kolonisationsscreening (KoS) und multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)**

In den Jahren 2009-2011 wurde nur bei Aufnahme auf die NICU u. a. ein Analabstrich durchgeführt. Ab 2012 folgte diesem Aufnahmescreening während der gesamten Verweildauer auf der NICU und neonatologischen IMC 1 Mal wöchentlich ein Analabstrich. Ab Ende 2013 wurde zusätzlich während der gesamten Verweildauer 1 Mal wöchentlich ein Rachenabstrich durchgeführt. Das Analysenspektrum war an den Empfehlungen der KRINKO (KRINKO, 2013a) ausgerichtet, der Ablauf wird bei *Schöndorf et al.* (SCHÖNDORF, 2019) beschrieben.

Die Klassifikation des Resistenzprofils multiresistenter gramnegativer Erreger (MRGN) gemäß den Kriterien der KRINKO (s. *Tabelle 5 und 6*) wurde aus den Befunden des Instituts für Mikrobiologie und Hygiene am UKS übernommen; da diese Klassifikation frühestens ab dem 01.01.2012 bei der Befundung verwendet wurde, wurden die vorher angefertigten Antibiogramme anhand dieser Kriterien nachklassifiziert.

3.10.3 **Blutkulturdiagnostik**

Als Medium für die aerobe Blutkultur wurden *BD BACTEC™ Peds Plus* Blutkulturflaschen verwendet (Becton, Dickinson and Company, 1 Becton drive, Franklin Lakes, NJ 07417-1880, USA). Den verantwortlichen Ärzten wurden positive Befunde nach Gramfärbung vor

der endgültigen Identifikation der Spezies und Empfindlichkeitstestung in vitro unmittelbar telefonisch mitgeteilt. Die Bebrütung erfolgte für maximal 7 Tage. Zu diesem Zeitpunkt war im Institut für Medizinische Mikrobiologie am UKS keine massenspektrometrische Methode nach Kurzzeitinkubation (MALDI-TOF) (KOCK et al., 2017; SHANE et al., 2017) verfügbar.

3.10.4 Central line-Diagnostik

Gemäß internem Standard wurden das distale Ende des stets 2-lumigen NVK und das des PICC bei Entfernung des jeweiligen Katheters unabhängig vom Bestehen eines Infektionsverdachts (KITANO et al., 2018) unter sterilen Bedingungen in einem sterilen Röhrchen zur mikrobiologischen Untersuchung eingesandt. Die Anlage von Kulturen erfolgte mittels der semiquantitativen Methode nach *Maki* (MAKI et al., 1977). Als Schwelle eines signifikanten Wachstums (zur Abgrenzung von einer Kontamination) galten mehr als 15 Kolonie-bildende Einheiten (KBE) pro 5 cm Katheterlänge. Nur bei Vorliegen eines signifikanten Wachstums wurde der Erreger auf Speziesebene differenziert und ein Antibiogramm erstellt.

3.10.5 Liquordiagnostik

Bei allen VLBWI, welchen aufgrund eines Hydrozephalus vor definitiver Ableitung mittels eines VP-Shunts wiederholt Liquor über ein Rickham-Reservoir entnommen wurde, erfolgte gemäß internem Standard zweimal pro Woche eine mikrobiologische Untersuchung. Bei Verdacht auf LOS war eine Liquordiagnostik nicht Teil des internen Standards.

3.11 Antibiotika-Verbrauch

3.11.1 Length of Therapy (LoT) und Days of Therapy (DoT)

Im Beobachtungszeitraum gab es keine Patienten-bezogene Computer-gestützte Dokumentation der Indikation, der Dosierung und des Verabreichungsschemas von Antibiotika. Alle ärztlichen Verordnungen und Pflegedokumentationsbögen wurden durchgesehen, um die ABT tagesgenau substanzspezifisch zu erfassen und dadurch die Length of Therapy (LoT) und Days of Therapy (DoT) zu berechnen. Hierbei zählte auch die einmalige Gabe als 1 Anwendungstag. Gentamicin (als das einzige eingesetzte Aminoglykosid) wurde bei einem Gestationsalter <28 SSW alle 48 h verabreicht, zwischen 28-34 SSW alle 36 h und ab 34 SSW alle 24 h. Es wurden nur die Tage gezählt, an denen Gentamicin verabreicht wurde.

Aufgrund von Lieferengpässen wurde Mezlocillin ab 2012 durch Ampicillin/Sulbactam ersetzt.

3.11.1.1 Teicoplanin als prophylaktisches und therapeutisches Standard-Glykopeptid

Erforderte die primäre Anlage oder der Wechsel eines PICC mehrmals eine Venenpunktion, so wurde nach individueller ärztlicher Maßgabe in einigen Fällen einmalig Teicoplanin mit dem Ziel verabreicht, eine durch den Katheterwechsel ausgelöste Bakteriämie zu verhindern. Dies wurde gesondert erfasst; die Anwendung von Vancomycin war hierbei nicht üblich. Teicoplanin wurde gegenüber Vancomycin gemäß des ebenfalls nicht schriftlich vorliegenden „internen Standards“ auch bei Verdacht auf CLABSI bevorzugt eingesetzt.

3.11.2 Dosis (absolut und in g/100 Patiententage)

Die Klinikapotheke des UKS erfasste lediglich die Auslieferung der verschiedenen antibiotischen Substanzen in Form der jeweiligen Verbrauchseinheit (Ampullen) pro Station. Zudem wurde die NICU hierbei nicht gesondert ausgewiesen, sondern war Teil der interdisziplinären Intensivstation der Kinderklinik. Daher wurden neben der oben genannten Erfassung bei Durchsicht der Dokumentation auch die substanzspezifischen Dosen in mg/Patiententag erfasst, addiert und der Verbrauch in g/100 Patiententage (DGPI, 2019) mittels der Formel $[(g/Anzahl\ Patiententage) \times 100]$ für die Kohorte vor und nach Einführung des KoS ausgewiesen. Eine separate Prüfung, ob die angewandte Dosis auch gewichtsbezogen korrekt war, erfolgte nicht.

3.12 NEO-KISS-Methodik

NEO-KISS ist ein Surveillance-System zur Erfassung nosokomialer Infektionen für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g, welches die 3 Indikatorinfektionen primäre Sepsis, Pneumonie und NEC überwacht und der Reduktion dieser dient (GASTMEIER, 2016; GEFFERS, 2014). Bei der NEC handelt es sich zwar nicht um eine gesicherte Infektionserkrankung, aufgrund ihres Auftretens in Clustern sowie ihrer hohen Morbidität und Mortalität ist sie dennoch Ziel der Surveillance (GASTMEIER, 2016; GEFFERS, 2014).

Die Surveillance-Periode endet mit Erreichen eines Gewichts von 1.800 g (GASTMEIER, 2016; GEFFERS, 2014). Aufgrund dieser Befristung sowie der notwendigen Erfassung vieler in dieses System nicht eingehender relevanter Variablen wurden keine Daten aus der NEO-KISS-Dokumentation in Papier- oder elektronischer Form übernommen.

Die in NEO-KISS üblichen Sepsis-Kategorien (*s. Kriterien der Surveillance*) wurden auf die in den Patientenakten dokumentierten Daten angewandt und alle Episoden auf diese Weise klassifiziert.

Standardisierte Kennzahlen des Surveillance-Systems wie Anwendungsraten von Devices, Device-assoziierte Infektionsraten, Inzidenzdichte von NI und Anwendungsdichte der Antibiotika wurden gemäß der im zugehörigen Protokoll von Februar 2016 publizierten Methode (GASTMEIER, 2016) - wie im Folgenden beschrieben - errechnet (Protokoll verfügbar unter www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/neo-kiss/, Abruf zuletzt am 29.02.2019). Sie wurden nicht gesondert auf statistische Signifikanz geprüft, da sich hieraus verglichen mit den durchgeführten statistischen Untersuchungen keine zusätzlichen Informationen ergeben hätten.

3.12.1 Berechnung von Kennziffern

Im Gegensatz zu NEO-KISS (GASTMEIER, 2016; GEFFERS, 2014) erfolgte bei der Berechnung keine Zensur bei 1.800 g; zudem wurde auch die Dichte der EOS berechnet. Aufgrund der Seltenheit einer Pneumonie (n=4) wurde deren Dichte (Methode analog zu Dichte einer Sepsis) nicht berechnet. Auch die Dichte der NEC wurde, da sehr selten (n=10) und ausschließlich Verdachtsfälle, nicht berechnet.

Tabelle 13: Anwendungsrate von Devices

CL-Anwendungsrate	$(\text{Anzahl CL-Tage} / \text{Anzahl Patiententage}) \times 100$
PVK-Anwendungsrate	$(\text{Anzahl PVK-Tage} / \text{Anzahl Patiententage}) \times 100$
Tubus-Anwendungsrate	$(\text{Anzahl Tubus-Tage} / \text{Anzahl Patiententage}) \times 100$
NIV-Anwendungsrate	$(\text{Anzahl NIV-Tage} / \text{Anzahl Patiententage}) \times 100$

Prinzip: Die pro Patient gezählten stationären Tage und Device-Tage werden summiert und hieraus die o.g. Quotienten gebildet

Tabelle 14: Device-assoziierte Infektionsrate

CL-assoziierte Sepsis-Rate	$(\text{Anzahl Sepsis bei Patient mit CL} / \text{Anzahl CL-Tage}) \times 1.000$
PVK- assoziierte Sepsis-Rate	$(\text{Anzahl Sepsis bei Patient mit PVK} / \text{Anzahl PVK-Tage}) \times 1.000$

Prinzip: Infektionen während der Anwendung eines Devices bezogen auf Anwendungstage des Devices unter Standardisierung auf 1.000 Tage

Tabelle 15: Inzidenzdichte von Early Onset Sepsis und Late onset Sepsis

Dichte EOS	$(\text{Anzahl EOS} / \text{Anzahl Patiententage}) \times 1.000$
Dichte LOS	$(\text{Anzahl LOS} / \text{Anzahl Patiententage}) \times 1.000$

Prinzip: Sepsis-Rate unabhängig von der Anwendung von Devices

Tabelle 16: Anwendungsdichte von Antibiotika

Gesamt	$(\text{LoT} / \text{Anzahl Patiententage}) \times 100$
Substanzspezifisch	$(\text{DoT} / \text{Anzahl Patiententage}) \times 100$

3.13 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit *IBM SPSS Statistics Version 24.0, 25.0 und 26.0 for Windows* (IBM Corp., New Orchard Road, Armonk, NY 10504, USA). Hierzu wurden auch tabellarische und grafische Darstellungen erzeugt; das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes (IMBEI) unterstützte die Auswertung beratend.

3.13.1 Kohorten und Gruppen

Zur Beantwortung der Fragestellungen wurden verglichen:

- Kohorte vor Einführung des KoS (Jahrgänge 2009, 2010, 2011) und Kohorte nach Einführung des KoS (Jahrgänge 2012, 2013, 2014)
- Gruppe ohne MRGN und Gruppe mit MRGN nach Einführung des KoS
- Gruppe ohne Carbapeneme und Gruppe mit Carbapenemen

3.13.2 Testverfahren

3.13.2.1 Merkmalsverteilung

Mittels Erstellung von Histogrammen ließ sich die Erwartung, dass die zu untersuchenden Merkmale nicht normalverteilt waren, bestätigen. Folglich wurden ausschließlich Tests verwendet, die keine Normalverteilung voraussetzen.

3.13.2.2 Lage- und Streuungsmaße

Quantitative Merkmale wurden durch Median, Interquartilsabstand (IQR; Angabe des Bereichs von 25. Perzentile bis 75. Perzentile), Maximum und Minimum beschrieben.

3.13.2.3 Kohorten- und Gruppenvergleiche

Die Kohorte vor und nach Einführung des KoS, die Gruppe ohne MRGN und mit MRGN nach Einführung des KoS sowie die Gruppe ohne Carbapenem und mit Carbapenemen wurden bei quantitativen Merkmalen mittels Mann-Whitney-U-Test und bei qualitativen Merkmalen mittels Chi-Quadrat-Test und dem exakten Test nach Fisher verglichen.

3.13.2.4 Vergleich von 3 und mehr Gruppen

Die Kohorte vor und nach Einführung des KoS wurde bei der Untersuchung der LoT und DoT zudem in die 3 in NEO-KISS verwendeten Geburtsgewichtsklassen) stratifiziert:

<500 g

500-999 g

1.000-1.499 g

Hierbei wurde wie auch beim Vergleich der Gruppe ohne MRGN und der Gruppe mit MRGN nach Einführung des KoS bei der Untersuchung quantitativer Merkmale in drei und mehr Untergruppen der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt.

3.13.2.5 Ermittlung von Variablen mit linearem Einfluss auf die Gruppenzugehörigkeit definierende abhängige Variablen

Der Einfluss von Gestationsalter und Geburtsgewicht auf die Kolonisation durch einen MRGN sowie die Anwendung eines Carbapenems wurde mittels binär logistischer Regression untersucht. Zunächst erfolgte die univariate Prüfung des Einflusses von Gestationsalter und Geburtsgewicht auf die genannten, die Gruppenzugehörigkeit definierenden abhängigen Variablen. Waren beide signifikant, so wurden sie anschließend multipel mit den Methoden *Vorwärts Wald* und *Rückwärts Wald* geprüft. Bei Diskrepanz von *Vorwärts Wald* und *Rückwärts Wald* in der Beurteilung des Vorliegens einer Signifikanz wurde diejenige der Methode *Vorwärts Wald* übernommen. Die Odds ratios wurden mit 95 %-Konfidenzintervall gesondert ausgewiesen. Der durch die Odds ratios quantifizierte Einfluss der tabellarisch angegebenen Variablen auf die abhängige Variable bezieht sich auf die jeweilige Einheit, bei Gestationsalter somit auf eine Woche und bei Geburtsgewicht auf ein Gramm. Ergänzend wurde die Odds ratio in größeren Einheiten berechnet.

3.13.2.6 Untersuchung des Einflusses der Length of Therapy (LoT) und Days of Therapy (DoT) auf den Nachweis eines MRGN

Zur Ermittlung des Einflusses der Dauer der antibiotischen Behandlung (LoT) sowie der Art eingesetzter Substanzgruppen (DoT für Acylureidopenicilline, Cephalosporine, Ciprofloxacin und Carbapeneme) auf den Nachweis eines MRGN wurde eine Cox-Regression durchgeführt. Diese wurde auf den Zeitraum nach Einführung des KoS begrenzt, da nur diese Kohorte in klar definierten Zeitabständen (1 x wöchentlich) auf das Vorliegen einer Kolonisation durch MRGN untersucht wurde. Univariat signifikante Variablen wurden multipel mit der Methode *Rückwärts Wald* getestet.

3.13.2.7 Signifikanzniveau

Als signifikant wurden ausschließlich p-Werte $<0,05$ gewertet. Bei der schrittweisen Selektion der binär logistischen multiplen Regression betrug die Wahrscheinlichkeit für die Aufnahme 0,05 und für den Ausschluss 0,1.

4 ERGEBNISSE

Im folgenden Abschnitt werden die strukturellen Eigenschaften der Kohorte vor und nach Einführung des KoS miteinander verglichen: Zusammensetzung samt Gründen eines Ausschlusses, anthropometrische Daten, Häufigkeit von Fehlbildungen, postnatale Adaptation und Verweildauer. Nach einer Darstellung der beobachteten Komplikationen der Frühgeburtlichkeit und der Mortalität mit Fokus auf infektionsbedingten Todesfällen wird abschließend die Prävalenz multiresistenter Erreger und ihre Bedeutung als Verursacher einer Sepsis beschrieben.

4.1 Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationscreenings (KoS)

4.1.1 Struktur

Tabelle 17: Struktur der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationscreenings

		2009-2011	2012-2014	p-Wert	
VLBWI	geboren	199	205	-	
	Einschluss	191 (96 %)	201 (98 %)	-	
	Ausschluss	Fehlbildung	1	2	-
		Dokumentation	7	0	
Tod ≤ 6 h		0	2		
Weiblich		96 (50,3 %)	90 (44,7 %)	0,162	
Mehrlinge	Einling	132 (69,1 %)	122 (60,7 %)	0,130	
	Zwilling	46 (24,1 %)	67 (33,3 %)		
	Drilling	13 (6,8 %)	12 (6 %)		
Entbindung	Spontan	6	6	0,610	
	primäre Sectio	70	76		
	sek. Sectio mit BS <24h	25	19		
	sek. Sectio mit BS ≥24h	38	34		
	sek. Sectio ohne BS	52	66		
Gestationsalter (SSW)		29 (IQR 27,14-31,14; Min. 21,14; Max. 36)	28,85 (IQR 26,43-30,71; Min. 23,42; Max. 37,28)	0,174	
Geburtsgewicht (g)		1120 (IQR 870-1310; Min. 380, Max. 1490)	1060 (IQR 735-1340; Min. 320, Max. 1490)	0,046	

BS: Blasensprung

Tabelle 18: Struktur der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings (Fortsetzung)

		2009-2011	2012-2014	p-Wert
Klassen Geburtsgewicht	<500 g	2	18	0,002
	500-999 g	73	75	
	1.000-1.499 g	116	108	
SGA		20	21	0,055
IUGR		39	62	0,055
Länge (cm) bei Geburt		37,5 (IQR 35-40, Min. 28, Max. 44)	37 (IQR 33-39, Min. 22, Max. 50)	0,009
Kopfumfang (cm) bei Geburt		26 (IQR 24-28, Min. 19, Max. 30)	26 (IQR 23-28, Min.17, Max. 37,2)	0,309
Korrekturbedürftige Fehlbildung: Vitium, Spina bifida, Zwerchfellhernie, Ösophagusatresie, Dünndarmatresie, Laparoschisis		2	9	0,014
CRIB		2 (IQR 1-5, Min. 0, Max. 15)	2 (IQR 1-6, Min. 0, Max. 17)	0,240
Nabelarterien-pH		7,32 (IQR 7,28- 7,35, Min. 6,99, Max. 7,43)	7,33 (IQR 7,29- 7,37, Min. 6,80, Max. 7,72)	0,008
Apgar 1'		6 (IQR 5-7, Min. 1, Max. 9)	6 (IQR 4-7, Min. 1, Max. 10)	0,175
Apgar 5'		8 (IQR 7-9, Min. 3, Max. 10)	8 (IQR 7-9, Min. 3, Max. 10)	0,398
Apgar 10'		9 (IQR 8-9, Min. 4, Max. 10)	9 (IQR 8-9, Min. 4, Max. 10)	0,101
Verweildauer (d)	NICU	29 (IQR 14-43, Min. 0, Max. 138)	27 (IQR 14-50, Min. 0, Max. 168)	0,383
	IMC	31 (IQR 23-44, Min. 0, Max. 83)	39 (IQR 27-49, Min. 0, Max. 124)	0,001
	Gesamt	61 (IQR 45-82, Min. 1, Max. 143)	68 (IQR 47-100, Min. 2, Max. 210)	0,015

SGA: (VOIGT et al., 2010); IUGR: (FIGUERAS, GARDOSI, 2011; UNTERSCHIEDER et al., 2013);

CRIB: (COCKBURN F. , 1993); APGAR: (APGAR, 1953; MAIER, 2017)

Zwölf VLBWI wurden ausgeschlossen: Drei Neonaten benötigten aufgrund einer gastrointestinalen Fehlbildung oder Komplikation (Ösophagusatresie, Gastroschisis, multiple fokale intestinale Perforationen) zahlreiche Operationen, was mit einer langen LoT, hohem DoT (perioperativ sowie infolge wiederholten Infektionsverdachts) und hohen Zahl von Device-Tagen (CL, PVK, Tubus) einherging und in der Gesamtauswertung zu einem Bias geführt hätte; sieben wiesen nur eine ungenügende Dokumentation auf, zwei verstarben durch Herz-Kreislauf-Versagen innerhalb von 6 Stunden postnatal.

Die **nach Einführung des KoS geborenen VLBWI** wiesen bei nicht signifikant niedrigerem Gestationsalter ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht und eine signifikant geringere Körperlänge bei Geburt auf. Sowohl ihre gesamte stationäre Verweildauer wie auch die Verweildauer auf der neonatologischen IMC war signifikant länger. Sie wiesen signifikant mehr korrekturbedürftige Fehlbildungen auf.

Die **Kohorten vor und nach Einführung des KoS** unterschieden sich in ihrer postnatalen Adaptation (Nabelarterien-pH, CRIB, Apgar) nur im Wert des Nabelarterien-pH signifikant, letzteres aber in Anbetracht der Wertunterschieds ohne praktische Relevanz.

Auch in Schweregrad (MAIER, 2017) eines ANS ($p=0,077$), Therapie mit Surfactant ($p=0,062$), Katecholaminen ($p=0,357$) oder inhalativem NO ($p=0,221$) bestand kein signifikanter Unterschied. Nur in der Art des PDA-Verschlusses bestand mit einer höheren primären operativen Verschlussrate nach Einführung des KoS ein signifikanter Unterschied ($p=0,036$).

4.1.2 Komplikationen und Mortalität

Tabelle 19: Komplikationen und Mortalität in den Kohorten

		2009-2011 (n=191)	2012-2014 (n=201)	p-Wert	
Intrakranielle Blutung	Keine	146 (76,4 %)	154 (76,6 %)	0,043	
	IVH	Grad 1	7 (3,7 %)		2 (1,0 %)
		Grad 2	12 (6,3 %)		17 (8,5 %)
		Grad 3	7 (3,7 %)		17 (8,5 %)
	Parenchym	19 (9,9 %)	11 (5,5 %)		
Neurochirurgische OP	Keine	178 (93,2 %)	183 (91,0 %)	0,324	
	Rickham	3 (1,6 %)	6 (3,0 %)		
	VPS nach Rickham	9 (4,7 %)	11 (5,5 %)		
	Primär VPS	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)		
PVL		10 (5,7 %)	5 (2,6 %)	0,106	
BPD	Keine	143 (83,1 %)	138 (71,5 %)	0,028	
	Mild: FiO2 0,21	5 (2,9 %)	16 (8,3 %)		
	Moderat: FiO2 0,22-0,29	17 (9,9 %)	23 (11,9 %)		
	Schwer: FiO2 ab 0,3 u./o. CPAP	7 (4,1 %)	16 (8,3 %)		
ROP	Keine	97 (56,7 %)	120 (62,2 %)	0,507	
	Grad 1	36 (21,1 %)	27 (14,0 %)		
	Grad 2	25 (14,6 %)	32 (16,6 %)		
	Grad 3	10 (5,8 %)	11 (5,7 %)		
	Grad 4	3 (1,8 %)	3 (1,6 %)		
Mortalität	Sepsis-bedingt oder Sepsis-assoziert	5 (2,6 %)	1 (0,5 %)	0,232	
	andere Ursache	13 (6,8 %)	14 (7 %)		

Intrakranielle Blutung: (DEEG et al., 1999; MAIER, 2017; PAPILE et al., 1978); BPD: (JOBÉ, BANCALARI, 2001; MAIER, 2017); ROP: (INTERNATIONAL COMMITTEE FOR THE CLASSIFICATION OF RETINOPATHY OF, 2005)

Nach Einführung des KoS traten häufiger intrakranielle Blutungen des Grades 2 und 3, hingegen seltener solche des Grades 3 plus auf; diese Unterschiede waren signifikant. Auch eine BPD aller Schweregrade wurde häufiger beobachtet, was ebenfalls signifikant war.

4.1.2.1 Sepsis-bedingte oder Sepsis-assoziierte Mortalität

Tabelle 20: Sepsis-bedingte oder Sepsis-assoziierte Todesfälle und zugehörige Erregernachweise

Lebenstage (Jahrgang)	GG (g)	Sepsis	Erreger (Nachweisort)		Grad IVH
			VLWBI	Mutter	
6 (2009)	800	EOS	<i>E. coli</i> (CL-Spitze)	<i>E. coli</i> (Uterus)	3 plus
13 (2009)	730	LOS	2MRGN <i>Enterobacter cloacae</i> (Blutkultur)	Negativ (Uterus, vaginal)	3
9 (2009)	900	EOS LOS	2MRGN <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Serratia marcescens</i> (Blutkultur)	Negativ (Uterus, vaginal)	2
4 (2010)	630	EOS	GBS (Mekonium, Magenaspirat, Ohr)	GBS (Uterus, vaginal)	3 plus
5 (2011)	750	EOS	<i>E. coli</i> (Magenaspirat) GBS (Ohr)	<i>E. coli</i> (Uterus, vaginal) GBS (vaginal)	3
30 (2012)	650	LOS	<i>Enterobacter cloacae</i> (Blutkultur)	<i>E. coli</i> (vaginal)	2

GG: Geburtsgewicht; *E. coli*: *Escherichia coli*; GBS: Gruppe B-Streptokokken;

Erregerdiagnostik nach (SCHÖNDORF, 2019); IVH: (DEEG et al., 1999; MAIER, 2017; PAPILE et al., 1978)

Verglichen mit den eine EOS und/oder LOS überlebende VLWBI (n=173) wiesen jene, die an einer EOS oder LOS oder assoziiert mit dieser verstarben (n=6) bei nicht signifikant niedrigerem Geburtsgewicht (p=0,115) ein signifikant niedrigeres Gestationsalter (p=0,020) auf. In der Population wurde in keinem weiteren Fall als den beiden in *Tabelle 20* dargestellten VLWBI ein MRGN in einer Blutkultur nachgewiesen; beide verstarben trotz gezielter Umstellung der ABT von Mezlocillin plus Gentamicin auf ein Carbapenem. Aus der mikrobiologischen Diagnostik der zugehörigen Mütter (SCHÖNDORF, 2019) hatte sich bei Negativität für einen MRGN keine Indikation zu einer kalkulierten ABT mit einem Carbapenem ergeben.

4.1.3 Kolonisation und Sepsis durch multiresistente Erreger (MRE)

Tabelle 21: Häufigkeit der Kolonisation durch multiresistente Erreger in der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings

		2009-2011 (n=191)	2012-2014 (n=201)	Summe
MRSA		6	0	6
VRE		0	1	1
MRGN	Alle	36/191 (18,8 %)	55/201 (27,4 %)	91
	2MRGN	34 (94,4 %)	49 (89,1 %)	83 (91,2 %)
	3MRGN	2 (5,6 %)	5 (9,1 %)	7 (7,7 %)
	4MRGN	0	1 (1,8 %)	1 (1,1 %)

Ein Screening auf MRSA wurde ausschließlich bei 35 VLBWI des Jahrgangs 2011 durchgeführt (SCHÖNDORF, 2019), weswegen auf eine statistische Untersuchung verzichtet wurde. Dem einzigen Nachweis eines Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecium* (SCHÖNDORF, 2019) ging keine Therapie mit Vancomycin voraus. Die überwiegende Mehrheit der MRGN entfiel auf die Resistenzkategorie 2 (SCHÖNDORF, 2019).

Tabelle 22: Häufigkeit der Sepsis durch multiresistente Erreger in der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings

		2009-2011 (n=191)	2012-2014 n=201)
Episoden	EOS	1/32 (3,1 %); 2MRGN <i>Enterobacter cloacae</i>	0/31
	LOS	2/77 (2,6 %); 2MRGN <i>Enterobacter cloacae</i>	0/95

Ein 2MRGN wurde bei einer Episode einer EOS im trachealen Absaugsekret nachgewiesen (SCHÖNDORF, 2019). Bei dem Nachweis eines 2MRGN in der Blutkultur bei zwei VLWBI mit einer LOS (s. Tabelle 20) handelte es sich zugleich um den Erstnachweis.

4.2 Sepsis und antibiotische Therapie in der Kohorte vor und nach Einführung des KoS

Im Folgenden werden die Epidemiologie von EOS und LOS, VAP und NEC, die Häufigkeit der Device-Anwendung sowie die mikrobiologische Diagnostik zwischen der Kohorte vor Einführung und der Kohorte nach Einführung des KoS verglichen. Dadurch sollen Einflüsse des Risikoprofils und der Rate von NI auf die LoT und DoT ermittelt werden, welche für die Beurteilung des Effektes des KoS auf die ABT, insbesondere den Verbrauch von Reserveantibiotika, zu berücksichtigen sind. Die ABT der beiden Kohorten wird genau miteinander verglichen.

4.2.1 Sepsis, Devices, mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Therapie

Tabelle 23: Sepsis, Devices und antibiotische Therapie in der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings

	2009-2011 (n=191)		2012-2014 (n=201)		p-Wert
	Median	Summe	Median	Summe	
Tage stationär	61	12118	68	15011	0,015
Tage NICU	29	6029	27	7206	0,383
Tage IMC	31	6006	39	7619	0,001
Episoden EOS	0	32	0	31	0,720
Episoden LOS	0	77	0	95	0,948
Tage CL	19	3706	20	4529	0,079
Sepsis unter CL	0	68	0	70	0,611
Tage PVK	6	1663	7	2131	0,209
Sepsis unter PVK	0	16	0	33	0,071
Tage Rickham	0	571	0	1050	0,376
Tage VP-Shunt	0	447	0	552	0,740
Blutkulturen	0	105	0	125	0,136
Blutkulturen positiv	0	41	0	30	0,938
Tage Tubus	2	828	3	1195	0,071
Pneumonie unter Tubus	-	0	-	3	-
Tage NIV	2	1148	5	2656	<0,001
Pneumonie unter NIV	-	1	68	0	-
NEC	-	8	-	2	-
DoT	26	5635	20	5146	<0,001
LoT	19	3820	14	3531	<0,001
Tage OP	0	53	0	96	0,004
Wechsel PICC	1	163	1	164	0,380
CL-Einsendungen	2	471	2	497	0,956
CL-Einsendungen positiv	0	59	0	68	0,935

Die nach Einführung des KoS geborenen VLBWI waren bei Geburt leichter (s. *Tabelle 17*), verweilten länger stationär und auf der IMC und wurden häufiger nicht-invasiv beatmet (alle Unterschiede signifikant). Bei nicht signifikant unterschiedlicher Häufigkeit von EOS, LOS und Device-assoziiertes LOS wiesen sie bei einer signifikant höheren Rate perioperativer ABT eine signifikant niedrigere DoT und signifikant kürzere LoT als die vor Einführung des KoS geborenen VLBWI auf.

Tabelle 24: Station des Auftretens einer Late onset Sepsis vor und nach Einführung des Kolonisationscreenings

		2009-2011	2012-2014	p-Wert
Episoden LOS	NICU	71/77 (92,2 %)	85/95 (89,5 %)	0,606
	IMC	6/77 (7,8 %)	10 (10,5 %)	

Die Verteilung der Episoden einer LOS auf NICU und neonatologische IMC unterschied sich nach Einführung des KoS nicht signifikant von derjenigen vor Einführung des KoS.

4.2.1.1 Pneumonie und Nekrotisierende Enterokolitis

4/392 (1 %) VLBWI entwickelten eine Beatmungs-assoziierte Pneumonie (VAP): Drei Tubus-assoziiert, eins unter NIV (CPAP oder HFNC). Alle VAP traten bei VLBWI mit mindestens einer LOS auf. Bei allen vier VLBWI wurde tracheales Absaugsekret auf Erreger untersucht, welches mit Nachweis von *Klebsiella pneumoniae* und *CMV* nur in einem Fall positiv war. Aufgrund der Seltenheit der VAP wurde keine statistischer Vergleich des Auftretens vor und nach Einführung des KoS durchgeführt und auf eine Untersuchung der Bedeutung der VAP für die ABT verzichtet.

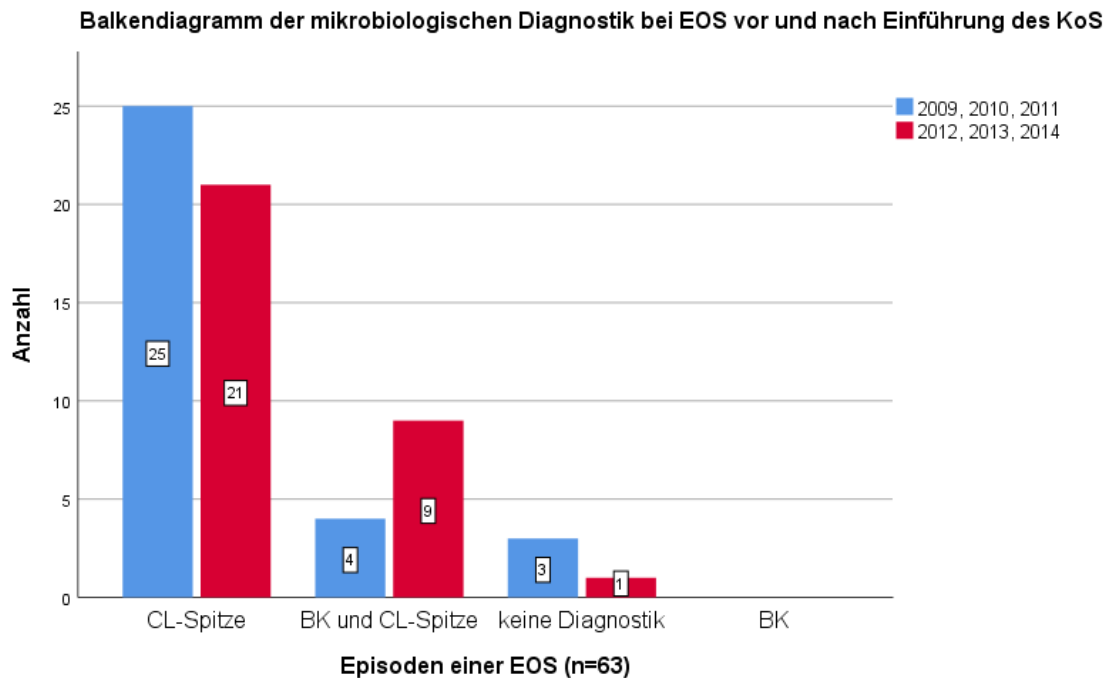
Bei insgesamt 10/392 (2,6 %) VLBWI bestand passager der Verdacht auf eine NEC (Stadium I, (BELL, 1978)). Eine definitive oder fortgeschrittene NEC (Stadium II-III, (BELL, 1978)) wurde nicht beobachtet, daher wurde auf eine statistische Untersuchung des Häufigkeitsunterschiedes vor und nach Einführung des KoS und der Assoziation mit der ABT verzichtet.

4.2.2 Mikrobiologische Diagnostik der Sepsis

Nachfolgend werden Art und Umfang der mikrobiologischen Diagnostik bei EOS und LOS als Merkmale der Prozessqualität vor und nach Einführung des KoS miteinander verglichen, um Einflüsse des KoS auf die Einsendepaxis zu untersuchen. Die LOS wird nach Darstellung der bei Sepsis nachgewiesenen Erreger mittels dieser Befunde gemäß NEO-KISS kategorisiert.

4.2.2.1 Blutkultur- und CL-Diagnostik

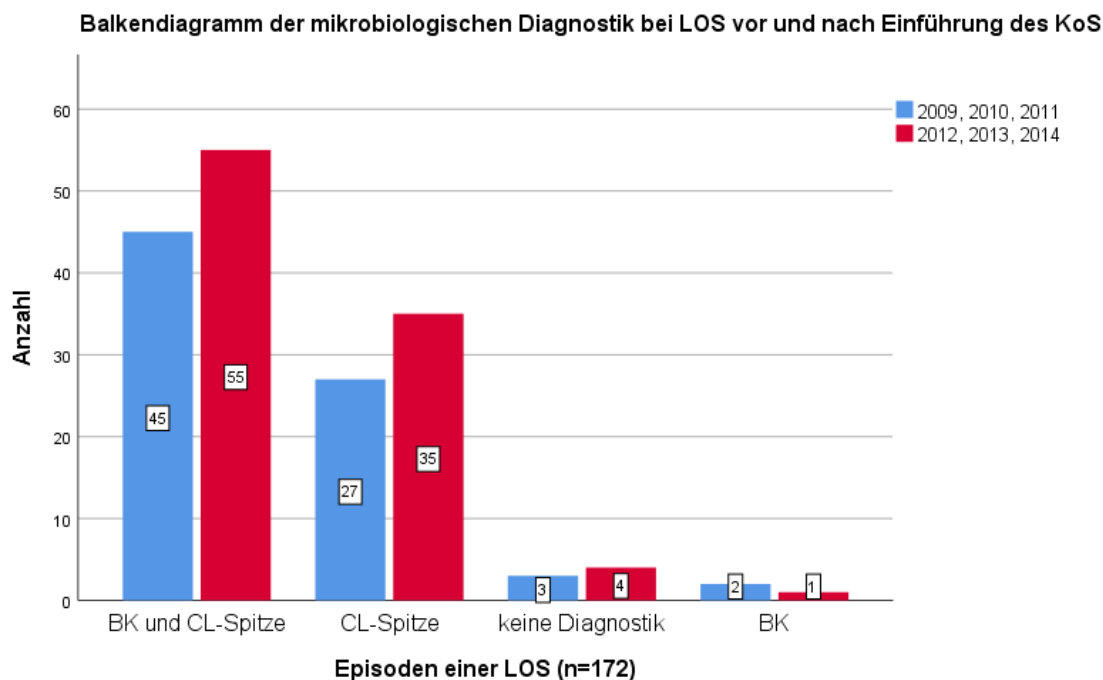
Standard operation procedures: Im Zeitraum des Audits gab es für NICU und neonatologische IMC keinen gemeinsam vereinbarten und für alle gültigen Standard für die Blutkulturdiagnostik bei EOS und LOS, in dem die kritischen Kontrollpunkte wie z.B. die Haut-Antisepsis oder das für die Kultur abgenommene Mindestblutvolumen definiert waren.



BK: Blutkultur

Abbildung 2: Balkendiagramm der mikrobiologischen Diagnostik bei Early onset Sepsis vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings

Die Kohorte nach Einführung des KoS unterschied sich in der Häufigkeit der Blutkultur- und CL-Diagnostik bei EOS nicht signifikant von der Kohorte vor Einführung des KoS ($p=0,217$). Eine Blutkultur wurde in 4/32 (12,5 %) Episoden vor und 9/31 (29 %) Episoden einer EOS nach Einführung des KoS abgenommen (SCHÖNDORF, 2019), die CL-Spitze hingegen in 25/32 (78,1 %) Episoden vor und 21/31 (67,7 %) Episoden nach Einführung des KoS zur mikrobiologischen Untersuchung eingesandt. Bei keiner Episode einer EOS wurde eine Blutkulturdiagnostik unter Verzicht auf eine CL-Diagnostik durchgeführt.



BK: Blutkultur

Abbildung 3: Balkendiagramm der mikrobiologischen Diagnostik bei Late onset Sepsis vor und nach Einführung des Kolonisationscreenings

Anmerkung:

Die Summe aller Blutkulturen in Tabelle 23 (n=230) ist aufgrund wiederholter Abnahme einer Blutkultur im Verlauf der gleichen Episode einer LOS höher als die Summe der Blutkulturen von Abbildung 2 und 3 (n=116).

Die Einführung des KoS führte nicht zu einer signifikanten Änderung in der Häufigkeit der Blutkultur- und CL-Diagnostik bei LOS (p=0,916).

Eine Blutkulturdiagnostik wurde nur in 2/77 (2,6 %) Episoden vor und 1/95 (1,1 %) Episoden nach Einführung des KoS ohne CL-Einsendung durchgeführt. Auf eine Blutkulturdiagnostik wurde bei 30/77 (39 %) der Episoden einer LOS vor und 39/95 (41 %) der Episoden einer LOS nach KoS verzichtet, auf eine CL-Diagnostik bei LOS hingegen nur bei 5/77 (6,5 %) Episoden vor und 5/95 (5,3 %) nach KoS.

Folgende Erreger wurden in der Blutkulturdiagnostik nachgewiesen:

Tabelle 25: Blutkulturen mit Nachweis je eines Erregers

	Blutkulturen (n=68)	
	2009-2011 (n=38)	2012-2014 (n=30)
Grampositive Erreger		
<i>CoNS</i>	19 (50 %)	25 (83,3 %)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (2,6 %)	1 (3,3 %)
<i>Bacillus spp.</i>	1 (2,6 %)	0
Gramnegative Erreger		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (26,3 %)	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4 (10,5 %)	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	2 (6,7 %)
<i>Escherichia coli</i>	0	2 (6,7 %)
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	1 (2,6 %)	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (2,6 %)	0
Multiresistente gramnegative Erreger		
2MRGN <i>Enterobacter cloacae</i>	1 (2,6 %)	0

Alle Nachweise von *Pseudomonas aeruginosa* verteilten sich auf zwei VLBWI; die Nachweise von *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae* und *Escherichia coli* erfolgten jeweils bei einem VLBWI. Folglich wurde auf eine statistische Untersuchung verzichtet.

Tabelle 26: Blutkulturen mit Nachweis von je zwei oder mehr Erregern

Erreger	Blutkulturen (n=3)	
	2009-2011	2012-2014
2MRGN <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Serratia marcescens</i>	1	0
<i>Pseudomonas aerogenes</i> CONS	1	0
<i>Streptococcus spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> CONS	1	0

4.2.2.2 Liquordiagnostik

Im Untersuchungszeitraum lag keine SOP zur Durchführung einer Lumbalpunktion bei EOS und LOS oder für die Punktion eines (ggfs. vorhandenen) Rickham-Reservoirs bei LOS vor.

Eine Liquordiagnostik erfolgte nahezu ausschließlich als Sterilkontrolle bei VLBWI mit Rickham-Reservoir und routinemäßig zur Druckentlastung vorgenommenen Punktionen (SCHÖNDORF, 2019).

Das KoS führte nicht zu einer signifikanten Änderung der Praxis der mikrobiologischen Liquordiagnostik.

Tabelle 27: Liquordiagnostik vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings

	2009-2011 (n=191)	2012-2014 (n=201)	p-Wert
Einsendungen von Liquor	224	301	0,700

Bei einer Episode einer LOS wurde *Enterococcus faecalis* im Liquor nachgewiesen (s. *Tabelle 29*).

4.2.2.3 Kategorien der Late onset Sepsis gemäß NEO-KISS

Zusammenfassend konnten die Episoden der LOS vor und nach Einführung des KoS wie folgt eingeteilt werden:

Tabelle 28: Kategorien der Episoden einer Late onset Sepsis gemäß NEO-KISS

		Episoden (n=172)	
		2009-2011 (n=76)	2012-2014 (n=96)
Klinisch		52 (68,4 %)	68 (70,8 %)
Mikrobiologisch bestätigt		9 (11,8 %)	4 (4,2 %)
	Blutkultur	9	3
	Liquor	0	1
Durch CoNS	Blutkultur	15 (19,7 %)	24 (25 %)

Tabelle 29: Nachweise innerhalb der Kategorie mikrobiologisch bestätigte Sepsis gemäß NEO-KISS

		Episoden (n=13)	
		2009-2011 (n=9)	2012-2014 (n=4)
Medium	Erreger		
Blutkultur	<i>Escherichia coli</i>	0	2
	<i>Bacillus spp.</i>	1	0
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0
	<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0
	2MRGN <i>Enterobacter cloacae</i>	1	0
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0
	<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	1	0
	2MRGN <i>Enterobacter cloacae</i>	1	0
	<i>Serratia marcescens</i>		
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0
Liquor	<i>Enterococcus faecalis</i>	0	1

4.2.3 Antibiotische Therapie

In diesem Abschnitt wird die in Form der LoT erfasste ABT vor und nach Einführung des KoS nach den Klassen des Geburtsgewichts weiter differenziert. Es wird der Einfluss des KoS sowie des Nachweises eines MRGN auf die LoT der einzelnen Episode einer LOS ermittelt. Zur Untersuchung der Prozessqualität wird untersucht, inwieweit die Ergebnisse der Blutkultur- und CL-Diagnostik bei der ABT der LOS berücksichtigt wurden, insbesondere, ob negative Ergebnisse zur Beendigung der ABT führten. Abschließend wird die ABT vor und nach Einführung des KoS durch Darstellung der DoT aller eingesetzten Antibiotika charakterisiert.

4.2.3.1 Length of Therapy (LoT) und Days of Therapy (DoT) nach Klasse des Geburtsgewichts

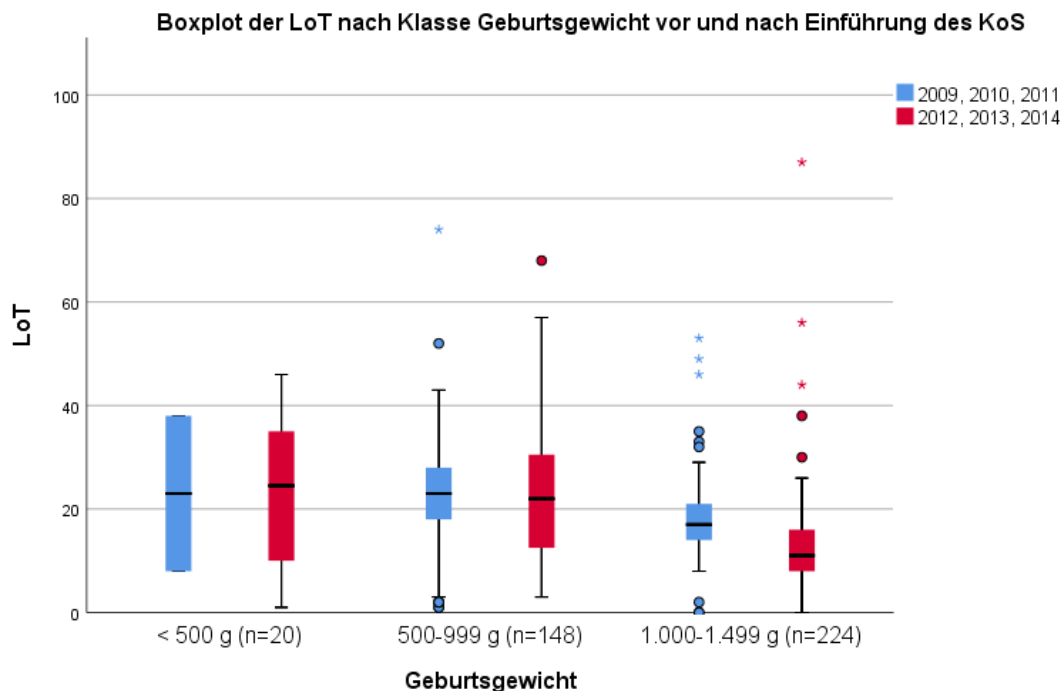


Abbildung 4: Boxplot der nach der Klasse des Geburtsgewichts stratifizierten Length of Therapy (LoT), gruppiert nach der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings

Wurde der Vergleich der LoT der Kohorte vor und nach Einführung des KoS nach der Klasse des Geburtsgewichts differenziert, so war die in *Tabelle 23* beschriebene signifikant kürzere LoT der Jahrgänge 2012-2014 ausschließlich auf eine signifikant kürzere LoT in der Klasse 1.000-1.499 g zurückzuführen ($p < 0,001$): In dieser Klasse traten nach Einführung des KoS signifikant weniger Episoden einer LOS ($p = 0,025$) und Device-assoziierten LOS ($p = 0,048$) auf, was mit einer signifikant geringeren DoT für Teicoplanin ($p = 0,040$) und für Carbapeneme ($p = 0,009$) einherging (s. *Tabellen 44 und 45*).

Die beiden anderen Klassen unterschieden sich vor und nach Einführung KoS nicht signifikant ($p=1,000$ für VLBWI der Klasse <500 g, $p=0,754$ für die Klasse $500-999$ g).

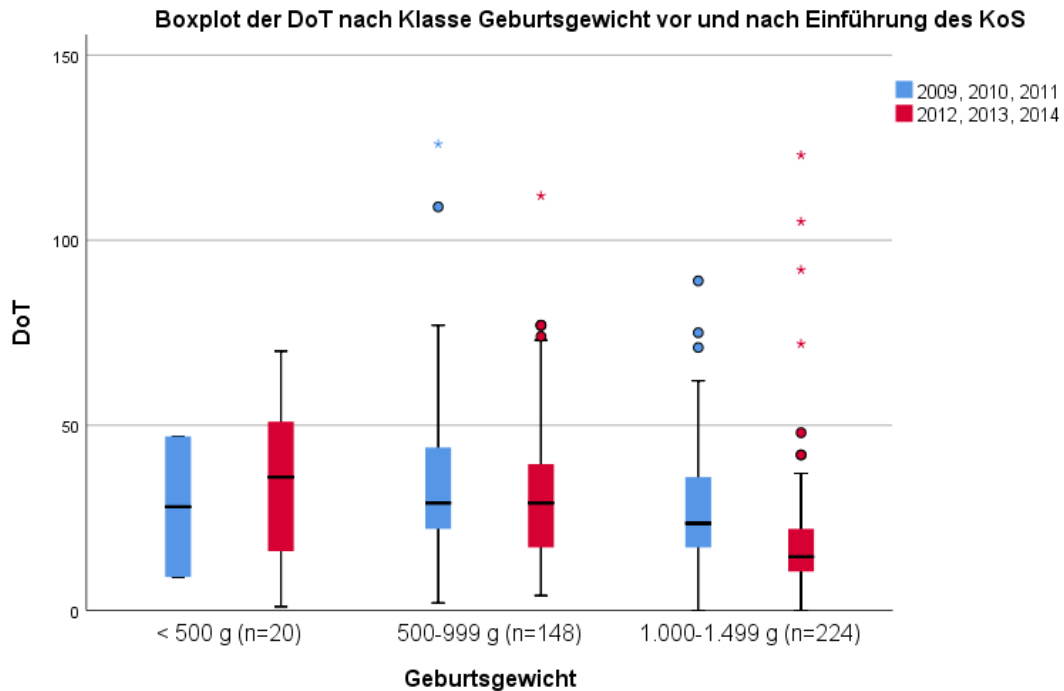


Abbildung 5: Boxplot der nach der Klasse des Geburtsgewichts stratifizierten Days of Therapy (DoT), gruppiert nach der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings

Für die DoT ergab sich das gleiche Bild ($p<0,001$ für VLBWI der Klasse $1.000-1.499$ g, $p=0,758$ für die Klasse <500 g, $p=0,794$ für die Klasse $500-999$ g).

4.2.3.2 Length of Therapy (LoT) der LOS

Nach Ausschluss der drei an einer LOS verstorbenen VLBWI aufgrund der durch ihren Tod bedingten kurzen Therapiedauer wurde bei den verbleibenden 104 VLBWI mit genau einer LOS diese im Median 7 Tage (IQR 5-12, Min. 1, Max. 28) antibiotisch behandelt.

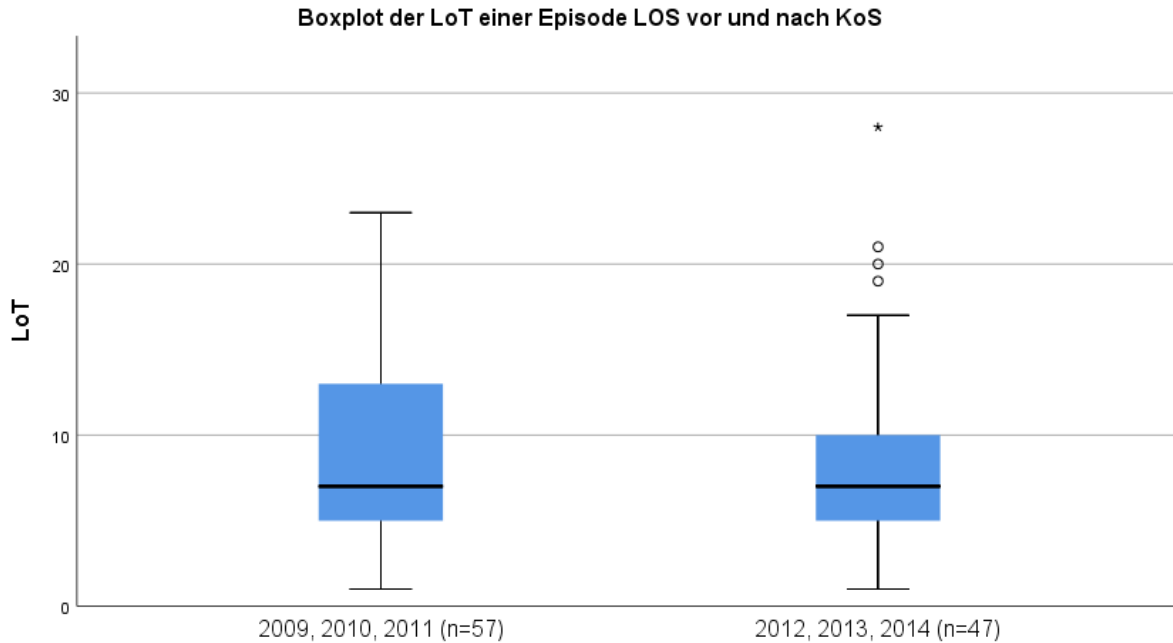


Abbildung 6: Boxplot der Length of Therapy (LoT) einer Episode Late onset Sepsis vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings

Die LoT der LOS unterschied sich zwischen der Kohorte vor und nach Einführung des KoS nicht signifikant ($p=0,510$).

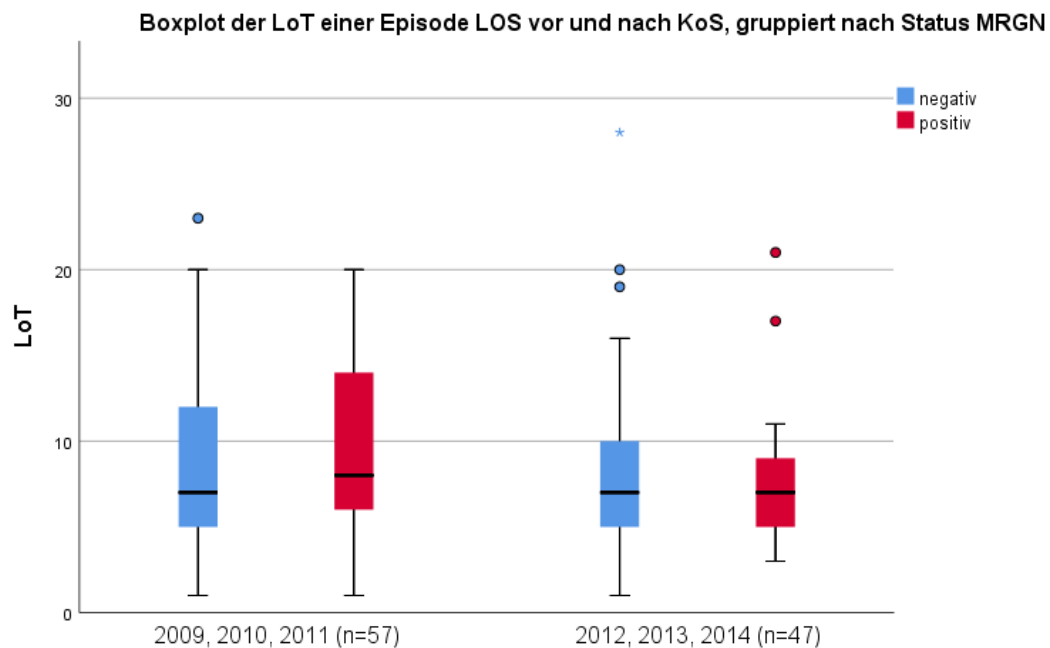


Abbildung 7: Boxplot der nach MRGN-Status gruppierten Length of Therapy (LoT) einer Episode Late onset Sepsis vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings

Auch der Nachweis eines MRGN, vor KoS bei 17 und nach KoS bei 13 VLBWI der genannten 104 VLBWI mit genau einer LOS, wirkte sich nicht signifikant auf die LoT der LOS aus ($p=0,531$).

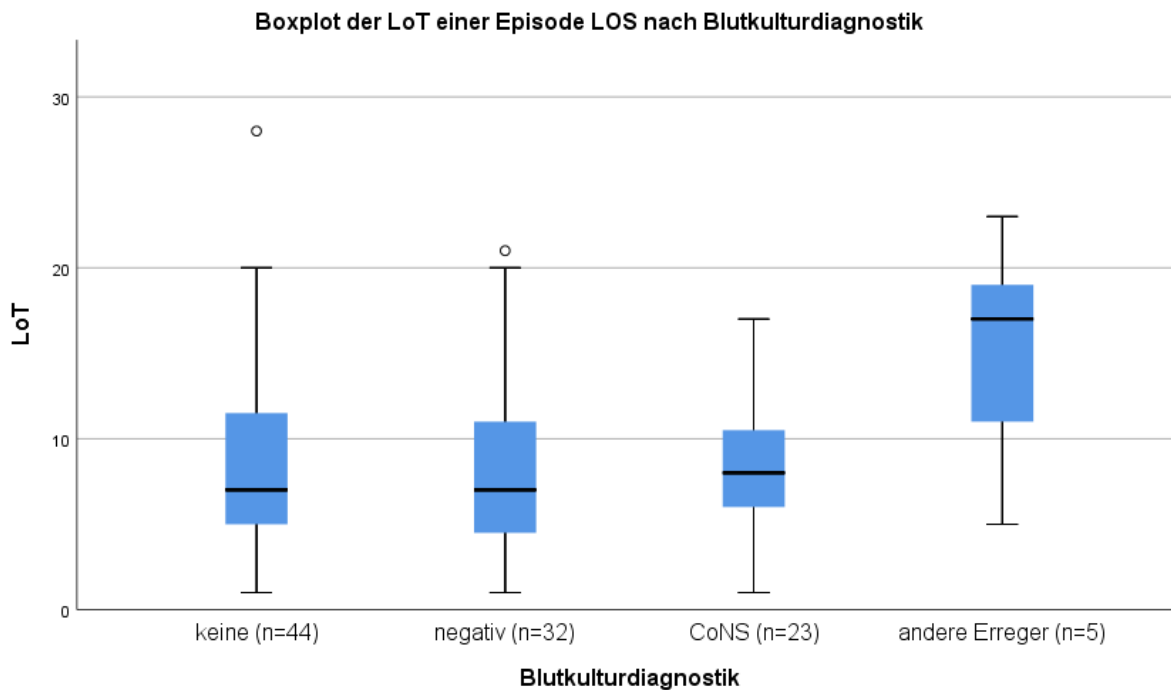


Abbildung 8: Boxplot der nach Blutkulturdiagnostik stratifizierten Length of Therapy (LoT) einer Episode Late onset Sepsis

Die Durchführung und das Ergebnis der Blutkulturdiagnostik wirkten sich nicht signifikant auf die LoT der LOS aus ($p=0,481$). So war die LoT bei Nachweis von *CoNS* mit im Median 8 (IQR 6-11, Min. 1, Max. 17) geringer als die LoT bei Nachweis eines anderen Erregers mit im Median 17 (IQR 11-19, Min. 5, Max. 23), aber nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,219$).

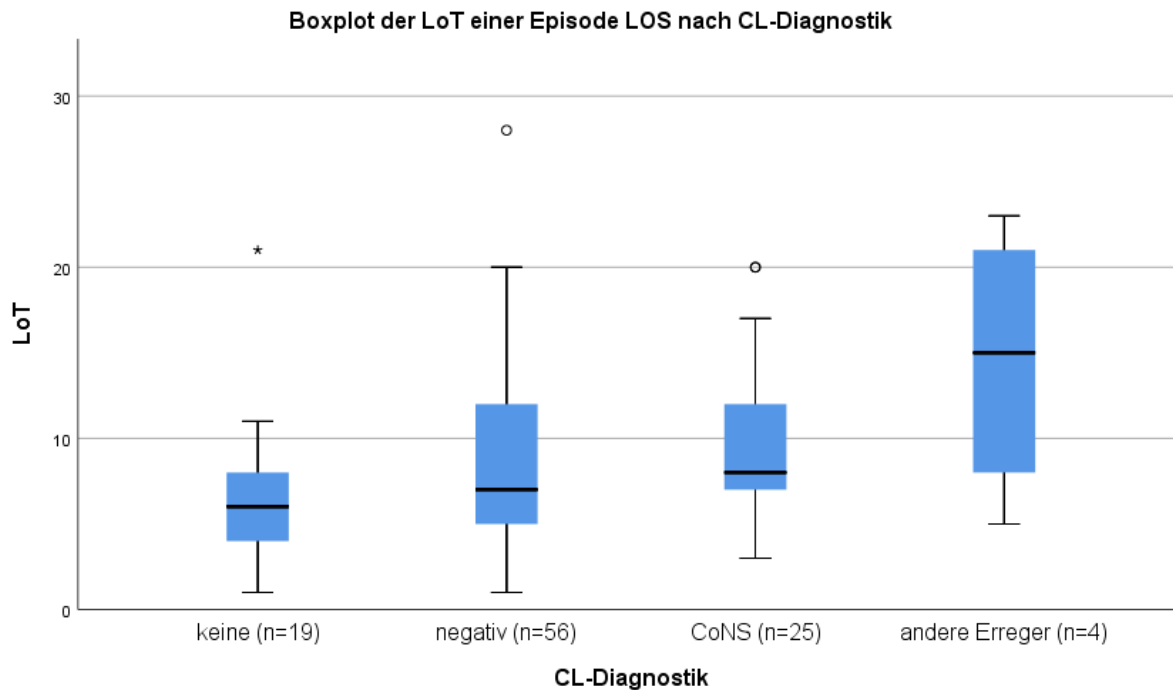


Abbildung 9: Boxplot der nach CL-Diagnostik stratifizierten Length of Therapy (LoT) einer Episode Late onset Sepsis

Die LoT der LOS war bei einer negativen CL-Diagnostik nicht signifikant geringer als wenn keine Diagnostik durchgeführt worden war ($p=0,876$).

Verglichen mit einer nicht durchgeführten Untersuchung war die LoT bei Nachweis von *CoNS* ($p=0,010$) oder eines anderen Erregers ($p=0,029$) mittels CL-Einsendung signifikant länger. Zwar war die LoT bei Nachweis von *CoNS* mit Median 8 (IQR 7-12; Min. 3, Max. 30) kürzer als die LoT bei Nachweis eines anderen Erregers mit Median 15 (IQR 8-21; Min. 5, Max. 23), dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p= 1,000$).

4.2.3.3 Days of Therapy (DoT) substanzspezifisch

Tabelle 30: Days of Therapy (DoT) substanzspezifisch in der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings

	2009-2011 (n=191)		2012-2014 (n=201)		p-Wert
	Median	Summe	Median	Summe	
Penicillin	0	12	0	19	0,967
Piperacillin	0	0	0	23	0,167
Piperacillin/Tazobactam	0	0	0	15	0,167
Cefuroxim	0	6	0	95	0,003
Cefotaxim	0	627	0	275	0,157
Ceftazidim	0	26	0	6	0,968
Fosfomycin	0	3	0	0	0,305
Gentamicin	3	620	3	634	0,991
Teicoplanin	0	524	0	692	0,847
Vancomycin	0	0	0	16	0,167
Carbapeneme	0	756	0	654	0,341
Ciprofloxacin	0	71	0	32	0,046
Makrolide	0	543	0	561	0,993
Metronidazol	0	7	0	8	0,537
Linezolid	0	0	0	7	0,330

Cefuroxim wurde signifikant häufiger, Ciprofloxacin signifikant seltener eingesetzt. Die Anwendung aller weiteren eingesetzten Wirkstoffe, insbesondere aller anderer Cephalosporine als Cefuroxim, unterschied sich nicht; auch Carbapeneme wurden nach Einführung des KoS nicht signifikant häufiger eingesetzt.

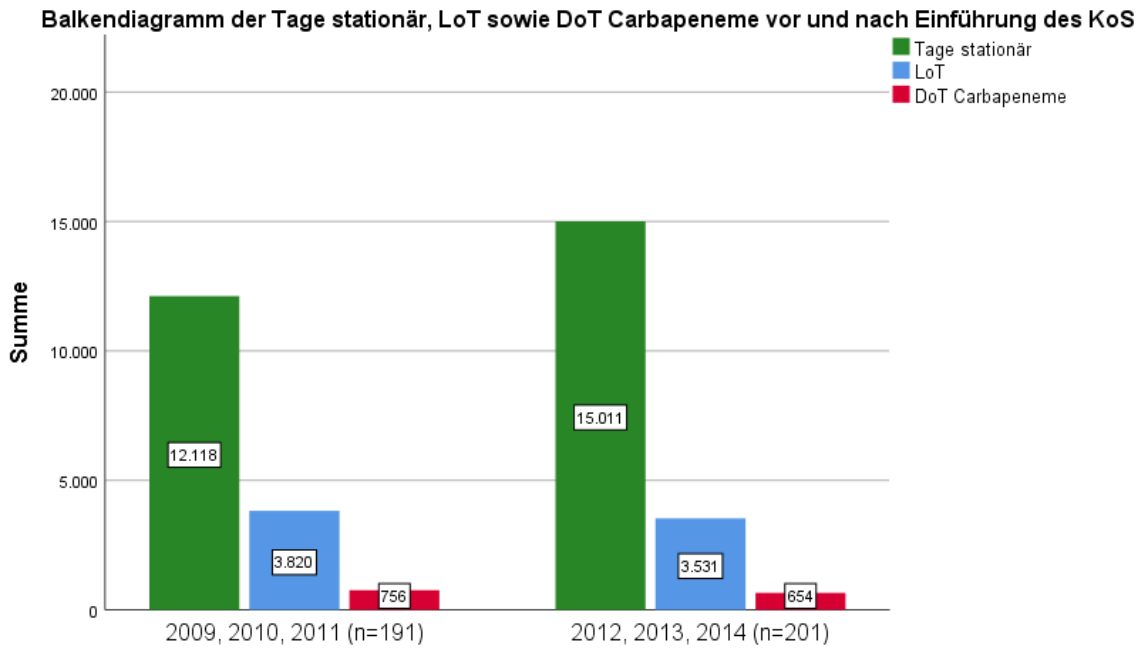


Abbildung 10: Balkendiagramm der stationären Verweildauer in Tagen, der Length of Therapy (LoT) sowie der Days of Therapy (DoT) für Carbapeneme vor und nach Einführung des Kolonisierungsscreenings

4.2.3.4 Verordnungspraxis und Drug Monitoring

Wie auch zur unmittelbar postnatalen ABT und derjenigen der EOS lag zur ABT der LOS keine SOP vor. Indikation und geplante Dauer der ABT wurden nicht als solche vermerkt.

Tabelle 31: Häufigkeit der Verordnung einer antibiotischen Therapie mit Anteil der retrospektiv unbekanntem Indikation

	2009-2011 (n=191)	2012-2014 (n=201)	p-Wert
Anzahl der Verordnungen	426 (2, IQR 1-3, Min. 0, Max. 8)	461 (2, IQR 1-3, Min. 0, Max. 11)	0,486
Indikation unbekannt	21/426 (4,9 %)	16/461 (3,5 %)	0,305

Auch unter Auswertung der gesamten Dokumentation in Papier- und elektronischer Form konnten 4,9 bzw. 3,5 % der Indikationen einer ABT retrospektiv auch aus dem Kontext nicht erschlossen werden; die Einführung des KoS führte nicht zu einer signifikanten Änderung der Dokumentation der Verordnung einer ABT.

Gentamicin und Vancomycin wurden ohne begleitendes Drug Monitoring verabreicht.

4.3 Risikofaktoren einer Kolonisation durch multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) und den Zeitpunkt des Erstnachweises beeinflussende Faktoren

In diesem Abschnitt werden Risikofaktoren für die Besiedlung durch MRGN ermittelt. Hierzu erfolgt eine Eingrenzung auf die Kohorte nach Einführung des KoS, da erst mit der wöchentlichen Durchführung eines Abstriches exakt definierte Untersuchungszeitpunkte vorliegen, welche insbesondere die Untersuchung des Einfluss der ABT auf den Erwerb von MRGN und den Zeitpunkt dieses Erwerbs in Form des Erstnachweis erlauben.

Nach einem Vergleich von postnataler Adaptation und Komplikationsrate zwischen MRGN-negativen und MRGN-positiven VLBWI werden Sepsis, Device-Anwendung, mikrobiologische Diagnostik und ABT dieser beiden Gruppen einander gegenübergestellt.

Es wird untersucht wie oft zuvor im KoS nachgewiesene MRGN im Verlauf als Erreger einer LOS identifiziert werden, welche Antibiotika mit dem Auftreten von MRGN assoziiert sind und ob LOS und zugehörige ABT den Zeitpunkt des ersten Nachweises eines MRGN beeinflussen.

4.3.1 Postnatale Adaptation und Komplikationen

Tabelle 32: Postnatale Adaptation der Gruppe ohne MRGN und der Gruppe mit MRGN

	MRGN negativ (n=146)	MRGN positiv (n=55)	p-Wert
CRIB	2 (IQR 1-6; Min. 0, Max. 17)	3 (IQR 1-8; Min. 0, Max. 15)	0,132
NA-pH	7,33 (IQR 7,29-7,37; Min. 6,8, Max. 7,72)	7,35 (IQR 7,30-7,38; Min. 6,98, Max. 7,46)	0,574
Apgar 1[‘]	6 (IQR 4-7; Min. 1, Max. 10)	5 (IQR 3-7; Min. 1, Max. 09)	0,008
Apgar 5[‘]	8 (IQR 7-9; Min. 3, Max. 10)	8 (IQR 6-9; Min. 4, Max. 10)	0,090
Apgar 10[‘]	9 (IQR 8-9; Min. 5, Max. 10)	8 (IQR 8-9; Min. 4, Max. 10)	0,081

CRIB: (COCKBURN F. , 1993); Apgar: (APGAR, 1953; MAIER, 2017)

MRGN-positive VLBWI zeigten signifikant niedrigere Apgar-Werte nach 1 Minute.

MRGN-positive VLBWI unterschieden sich nicht signifikant in Schweregrad (MAIER, 2017) eines ANS ($p=0,124$), Therapie mit Surfactant ($p=0,482$), Katecholaminen ($p=0,249$), inhalativem NO ($p=0,814$) sowie der Art eines PDA-Verschlusses ($p=0,103$) von MRGN-negativen VLBWI.

4.3.2 Sepsis, Devices, mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Therapie

Tabelle 33: Sepsis, Devices, mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Therapie nach Einführung des Kolonisationsscreenings, gruppiert nach MRGN-Status

2012-2014 (n=201)	MRGN negativ (n=146)		MRGN positiv (n=55)		MWU	univariat
	Median	Summe	Median	Summe	p-Wert	
SSW	28,93		28,42		0,197	0,132
Geburtsgewicht	1085		880		0,147	0,143
Tage stationär	62	9783	85	5228	<0,001	
Tage NICU	25	4477	38	2729	0,002	
Tage IMC	37	5154	43	2465	0,015	
Episoden EOS	0	19	0	12	0,142	
Episoden LOS	0	57	0	38	0,067	
Tage CL	18	3073	23	1456	0,001	
Sepsis unter CL	0	47	0	23	0,563	
Tage PVK	6	1331	10	800	0,001	
Sepsis unter PVK	0	17	0	16	0,036	
Tage Rickham	0	669	0	381	0,430	
Tage VP-Shunt	0	312	0	240	0,594	
Blutkulturen	0	77	1	48	0,004	
Blutkulturen pos.	0	21	0	9	0,688	
Tage Tubus	3	778	4	417	0,065	
Tage NIV	4	1589	12	1067	0,005	
DoT	17	3311	26	1835	0,001	
LoT	12	2298	18	1233	0,001	
Tage OP	0	55	0	41	0,012	
Wechsel PICC	1	116	1	48	0,780	
CL-Einsendungen	2	328	3	169	0,002	
CL-Einsendungen pos.	0	36	0	32	0,003	

MWU: Mann-Whitney-U; pos.: positiv

VLBWI mit Nachweis eines MRGN im KoS wiesen bei nicht unterschiedlichem Geburtsgewicht und Gestationsalter eine signifikant längere Intensivbehandlung und Verweildauer auf der IMC auf. Auch die folgenden Variablen waren signifikant häufiger: Blutkulturdiagnostik, CL-Einsendungen, positive CL-Einsendungen, Tage OP, PVK-assoziierte Sepsis; die LoT war signifikant länger, die DoT signifikant höher.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung des Geschlechts hinsichtlich des Nachweises eines MRGN ($p=0,160$).

4.3.3 Kategorien der Late onset Sepsis gemäß NEO-KISS

Die 38 Episoden einer LOS in der Gruppe MRGN-positiver VLWBI nach Einführung des KoS verteilten sich wie folgt: 29 (76,3 %) Episoden klinisch (ohne Erregernachweis) und 9 (23,7 %) Episoden durch CoNS. Somit trat in keinem einzigen Fall eine LOS durch einen zuvor mittels KoS nachgewiesenen multiresistenten Erreger auf.

4.3.4 Days of Therapy (DoT) substanzspezifisch

Tabelle 34: Days of Therapy (DoT) substanzspezifisch nach Einführung des Kolonisierungsscreenings, gruppiert nach MRGN-Status

2012-2014 (n=201)	MRGN negativ (n=146)		MRGN positiv (n=55)		p-Wert
	Median	Summe	Median	Summe	
DoT	17	3311	26	1835	0,001
LoT	12	2298	18	1233	0,001
Penicillin	0	11	0	8	0,476
Ampicillin	0	0	0	0	1,000
Ampicillin/Sulbactam	9	1346	12	662	0,002
Mezlocillin	0	81	0	55	0,475
Piperacillin	0	23	0	0	0,384
Piperacillin/Tazobactam	0	15	0	0	0,384
Cefuroxim	0	58	0	37	0,136
Cefotaxim	0	180	0	95	0,348
Ceftazidim	0	0	0	6	0,103
Fosfomycin	0	0	0	0	1,000
Gentamicin	3	433	3	201	0,021
Teicoplanin	0	398	0	294	0,258
Vancomycin	0	16	0	0	0,384
Carbapeneme	0	445	0	209	0,167
Ciprofloxacin	0	32	0	0	0,384
Metronidazol	0	8	0	0	0,539
Linezolid	0	0	0	7	0,103

Verglichen mit VLWBI ohne MRGN erhielten solche mit MRGN signifikant häufiger Ampicillin/Sulbactam und Gentamicin; die Anwendung anderer Wirkstoffe, insbesondere von Carbapenemen und Ciprofloxacin, unterschied sich hingegen nicht signifikant.

4.3.5 Erstnachweis in Abhängigkeit von Sepsis und antibiotischer Therapie

Nach Einführung des KoS wurde bei 55 VLBWI ein MRGN nachgewiesen. Der Erstnachweis erfolgte im Median an Lebenstag 43 (IQR 26-86; Min. 1, Max. 133). 23/55 (41,8 %) Erstnachweise erfolgten auf der NICU, 32/55 (58,2 %) auf der IMC.

Tabelle 35: Häufigkeit des Nachweises eines MRGN nach Anzahl der Episoden einer Late onset Sepsis

		2012-2014 (n=201)		
		MRGN negativ (n=146)	MRGN positiv (n=55)	Summe
Episoden LOS	0	101 (76 %)	32 (24 %)	133
	1	35 (73 %)	13 (27 %)	48
	≥ 2	10 (50 %)	10 (50 %)	20

Verglichen mit VLBWI ohne Auftreten einer LOS wurde bei jenen mit ≥ 2 Episoden einer LOS signifikant häufiger ein MRGN durch das KoS nachgewiesen ($p=0,019$).

Bei der folgenden Untersuchung einer Abhängigkeit des Zeitpunkts des Erstnachweises eines MRGN von der Art und Häufigkeit einer vorausgehenden Sepsis wurden VLBWI mit einem Erstnachweis innerhalb der ersten 7 Lebenstage ($n=2$) ausgeschlossen.

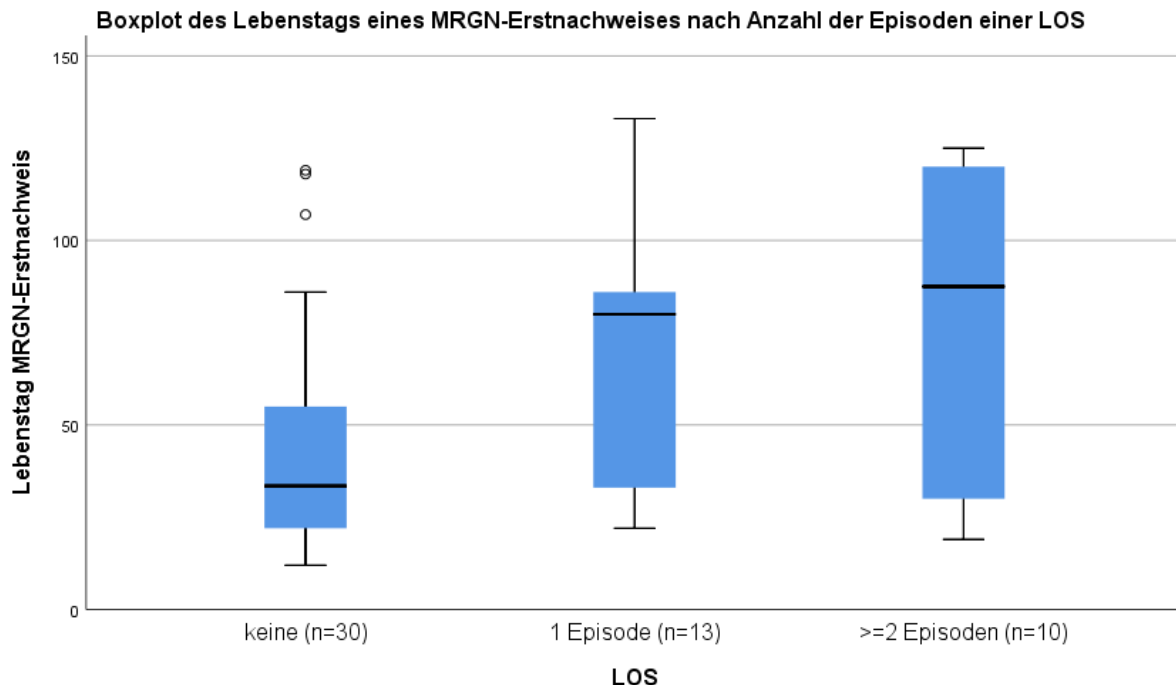


Abbildung 11: Boxplot des Lebenstags eines MRGN-Erstnachweises nach Anzahl der Episoden einer Late onset Sepsis

Der Zeitpunkt des Erstnachweises eines MRGN war bei VLBWI mit mindestens 2 Episoden einer LOS verglichen mit jenen ohne Auftreten einer LOS signifikant später ($p=0,021$).

Tabelle 36: Carbapenem-Therapie bei MRGN-Nachweis nach dem 7. Lebenstag

2012-2014 (n=201)		
		MRGN positiv nach Lebenstag 7 (n=53)
Carbapenem-Therapie	Keine	32 (60,3 %)
	Vor Nachweis MRGN	18 (34,0 %)
	Nach Nachweis MRGN	3 (5,70 %)

Bei zeitlicher Aufschlüsselung der nach Einführung des KoS bei MRGN-positiven VLBWI durchgeführten Carbapenem-Therapie, welche gegenüber MRGN-negativen VLBWI nicht signifikant häufiger war (s. Tabelle 34), zeigte sich diese Therapie als zumeist nicht durch den Nachweis begründet, denn der Erstnachweis erfolgte überwiegend erst lange nach Ende der ABT.

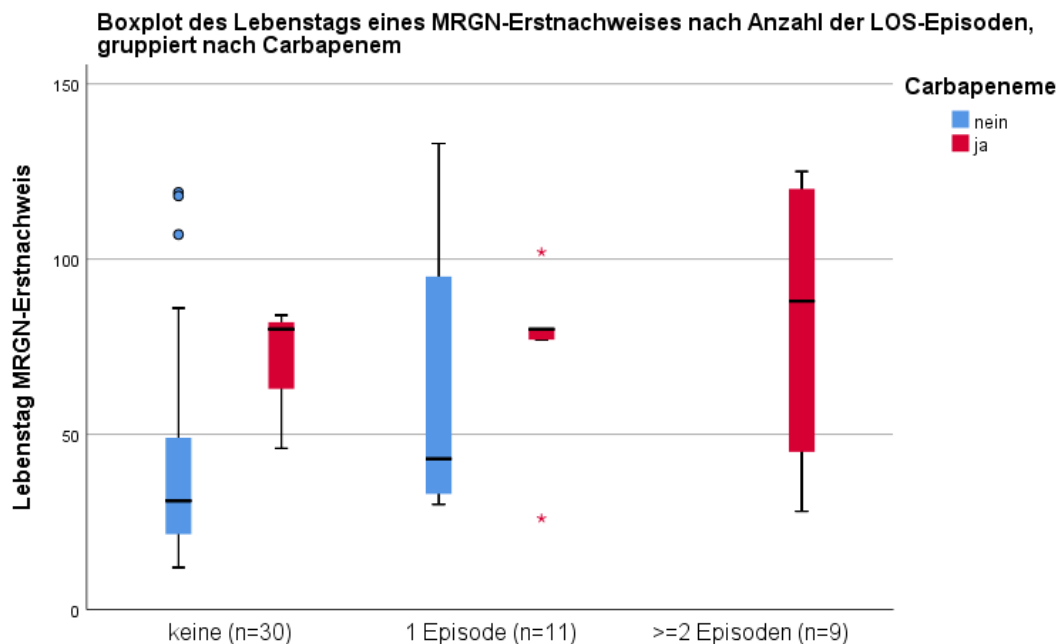


Abbildung 12: Boxplot des Lebenstags eines MRGN-Erstnachweises nach Anzahl der Episoden einer Late onset Sepsis, gruppiert nach Carbapenem-Therapie

Wurde bei dieser Untersuchung der Abhängigkeit des Lebenstags des MRGN-Erstnachweises von der Anzahl der LOS-Episoden nach Carbapenem-Therapie differenziert, so zeigte sich, dass verglichen mit VLBWI ohne Carbapenem-Therapie bei VLBWI mit Carbapenem-Therapie der MRGN-Erstnachweis signifikant später war ($p=0,003$).

Nachfolgend wird der Einfluss der LoT und DoT auf den Nachweis eines MRGN mittels Cox-Regression quantifiziert:

Die LoT hatte einen signifikanten Einfluss auf das Risiko des Nachweises eines MRGN ($p=0,020$).

Tabelle 37: Cox-Regression des Einflusses der Length of Therapy (LoT) auf das Risiko des Erstnachweises eines MRGN

			95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
	Koeffizient B	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
LoT	-0,032	0,969	0,943	0,995

Fallzahl 201: hiervon 55 Ereignisse, 146 zensiert

Die Hazard Ratio [Exp(b)] der Cox-Regression bezieht sich auf eine LoT von 1. Mit einem Wert <1 verringerte sich das Risiko des Erstnachweises eines MRGN mit zunehmender Dauer der Anwendung.

Entsprechend ergaben sich bei Umrechnung dieser Einheit folgende Hazard Ratios:

Eine LoT von 7 verringerte das Risiko eines MRGN um den Faktor 0,799, eine LoT von 14 um den Faktor 0,639, eine LoT von 21 um den Faktor 0,511 und eine LoT von 28 um den Faktor 0,408.

Gestationsalter und Geburtsgewicht hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko des Nachweises eines MRGN.

Wurde die univariate Cox-Regression substanzspezifisch durchgeführt, so ergab sich kein signifikanter Einfluss der DoT für Aminopenicilline, DoT für Cephalosporine und DoT für Ciprofloxacin.

Mit Zunahme der DoT für Carbapeneme verringerte sich das Risiko des Erstnachweises eines MRGN hingegen signifikant ($p=0,023$):

Tabelle 38: Cox-Regression des Einflusses der Days of Therapy (DoT) für Carbapeneme auf das Risiko des Erstnachweises eines MRGN

			95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
	Koeffizient B	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
DoT für Carbapeneme	-0,050	0,951	0,911	0,993

Fallzahl 201: hiervon 55 Ereignisse, 146 zensiert

Die Hazard Ratio [Exp(b)] der Cox-Regression bezieht sich auf eine DoT für Carbapeneme von 1. Mit einem Wert <1 verringert sich das Risiko des Erstnachweises eines MRGN mit zunehmender Dauer der Anwendung.

Entsprechend ergaben sich bei Umrechnung dieser Einheit folgende Hazard Ratios: 7 DoT für Carbapeneme verringerten das Risiko des Nachweises einer Kolonisation durch MRGN

um den Faktor 0,705, 14 DoT um den Faktor 0,497, 21 DoT um den Faktor 0,350 und 28 DoT um den Faktor 0,247.

Wurden die univariat signifikanten Variablen LoT und DoT für Carbapeneme multipel getestet, so blieb die Reduktion des Risikos eines MRGN-Nachweises durch eine zunehmende DoT für Carbapeneme signifikant ($p=0,023$).

4.4 Carbapeneme und andere Reserveantibiotika

Der nachfolgende Abschnitt untersucht den Anteil von Reserveantibiotika, insbesondere von Carbapenemen, an der Gesamt-ABT. Zur Ermittlung der Indikationen einer Carbapenem-Therapie wird innerhalb der gesamten Population die Gruppe ohne Carbapenem der Gruppe mit Anwendung von Carbapenemen gegenübergestellt.

Nach Vergleich von postnataler Adaptation und Komplikationsrate werden Unterschiede der Epidemiologie der Sepsis, Device-Anwendung, mikrobiologischen Diagnostik und ABT ermittelt; es werden (auch als Parameter der Prozessqualität) Risikofaktoren für den Einsatz von Carbapenemen kalkuliert.

4.4.1 Postnatale Adaptation

Tabelle 39: Postnatale Adaptation der Gruppe ohne Carbapeneme und der Gruppe mit Carbapenemen

	Carbapeneme nein (n=270)	Carbapeneme ja (n=122)	p-Wert
CRIB	1 (IQR 1-4; Min. 0, Max. 17)	5 (IQR 2-8; Min. 0, Max. 15)	<0,001
NA-pH	7,33 (IQR 7,30-7,36; Min. 6,98, Max. 7,72)	7,32 (IQR 7,26-7,36; Min. 6,80, Max. 7,46)	0,090
Apgar 1'	6 (IQR 5-7; Min. 1, Max. 10)	5 (IQR 3-6; Min. 1, Max. 09)	<0,001
Apgar 5'	8 (IQR 7-9; Min. 3, Max. 10)	8 (IQR 7-8; Min. 3, Max. 10)	0,001
Apgar 10'	9 (IQR 8-9, Min. 4, Max. 10)	8 (IQR 7-9, Min. 5, Max. 10)	<0,001

CRIB: (COCKBURN F. , 1993); Apgar: (APGAR, 1953; MAIER, 2017)

VLBWI mit Einsatz eines Carbapenems unterschieden sich von jenen ohne Carbapenem durch einen signifikant höheren CRIB und signifikant niedrigere Apgar-Werte.

Verglichen mit VLBWI ohne Carbapenem zeigten solche mit Einsatz eines Carbapenems signifikant höhere Schweregrade (MAIER, 2017) eines ANS ($p<0,001$), erhielten signifikant häufiger Surfactant ($p<0,001$), Katecholamine ($p<0,001$) sowie einen primär oder sekundär operativen PDA-Verschluss ($p=0,004$). In der Anwendung inhalativen NOs gab es keinen signifikanten Unterschied ($p=0,064$).

4.4.2 Sepsis, Devices, mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Therapie

Tabelle 40: Sepsis, Device-Anwendung, mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Therapie, gruppiert nach Carbapenem-Therapie

2009-2014 (n=392)	Carbapeneme nein (n=270)		Carbapeneme ja (n=122)		Mann- Whitney- U	univariat	multipel
	Median	Summe	Median	Summe			
SSW	30,00		27,36		<0,001	<0,001	0,583
Geburtsgewicht	1200		853		<0,001	<0,001	<0,001
Tage stationär	60	16496	88	10633	<0,001		
Tage NICU	22	7206	45	6029	<0,001		
Tage IMC	35	9099	36	4526	0,342		
Episoden EOS	0	31	0	32	<0,001		
Episoden LOS	0	49	1	123	<0,001		
Tage CL	17	4883	26	3352	<0,001		
Sepsis unter CL	0	43	0	95	<0,001		
Tage PVK	5	1842	15	1952	<0,001		
Sepsis unter PVK	0	11	0	38	<0,001		
Tage Rickham	0	503	0	1118	<0,001		
Tage VP-Shunt	0	360	0	639	<0,001		
Blutkulturen	0	87	1	143	<0,001		
Blutkulturen pos.	0	15	0	56	<0,001		
Tage Tubus	1	850	6	1173	<0,001		
Tage NIV	2	1843	11	1961	<0,001		
DoT	18	5519	38	5262	<0,001		
LoT	15	3980	25	3371	<0,001		
Tage OP	0	58	0	91	<0,001		
DoT Cefuroxim	0	24	0	77	0,008		
DoT Ceftazidim	0	0	0	32	0,035		
DoT Gentamicin	3	721	4	533	<0,001		
DoT Teicoplanin	0	298	5	918	<0,001		
DoT Ciprofloxacin	0	1	0	102	<0,001		
Wechsel PICC	1	182	1	145	<0,001		
CL-Einsendungen	2	553	3	415	<0,001		
CL-Einsendungen pos.	0	54	0	73	<0,001		

pos.: positiv

An Carbapenemen wurden im Untersuchungszeitraum eingesetzt: 2009-2011 ausschließlich Imipenem/Cilastatin, ab 2012 neben Imipenem/Cilastatin auch Meropenem; ab 2014 ausschließlich Meropenem.

Verglichen mit VLBWI ohne Einsatz von Carbapenemen lagen bei jenen mit Carbapenemen folgende signifikanten Unterschiede vor: Niedrigeres Gestationsalter und Geburtsgewicht, längere Verweildauer auf der NICU und gesamt stationär; höhere Anzahl an Episoden einer EOS und LOS; höhere Anzahl an Device-Tagen (CL, PVK, Rickham-Reservoir, VP-Shunt, Tubus und NIV), höhere Anzahl an CL-assoziiierter und PVK-assoziiierter Sepsis; häufigere und auch häufiger positive Blutkulturdiagnostik; häufigerer PICC-Wechsel, häufigere Einsendung einer CL und häufiger positive CL-Diagnostik. Bei höherer Anzahl an OP-Tagen (mit mindestens einem perioperativen Antibiotika-Tag) sowie signifikant höherer DoT und signifikant längerer LoT wurden zudem Cefuroxim, Ceftazidim, Gentamicin, Teicoplanin und Ciprofloxacin signifikant häufiger eingesetzt (s. *Tabelle 40*). 40

4.4.3 Risikofaktoren für eine Carbapenem-Therapie

In der univariaten binären logistischen Regression wurden niedrigeres Gestationsalter und niedrigeres Geburtsgewicht als signifikante Risikofaktoren für den Einsatz eines Carbapenems in der ermittelt (s. *Tabelle 40*).

Tabelle 41: Univariete logistische Regression der abhängigen Variable Einsatz eines Carbapenems

			95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
	Koeffizient B	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
SSW	-0,267	0,765	0,702	0,835
Geburtsgewicht (g)	-0,003	0,997	0,996	0,998

Die Odds ratios [Exp(b)] der univariaten logistischen Regression beziehen sich beim Gestationsalter auf eine Woche und beim Geburtsgewicht auf ein Gramm. Entsprechend ergaben sich bei Umrechnung dieser Einheiten folgende Odds ratios:

Ein um zwei Wochen höheres Gestationsalter verringerte das Risiko des Einsatzes eines Carbapenems um den Faktor 0,586, ein um vier Wochen höheres Gestationsalter um den Faktor 0,34.

Ein um 100 g höheres Geburtsgewicht verringerte das Risiko des Carbapenem-Einsatzes um den Faktor 0,75, ein um 300 g höheres Geburtsgewicht um den Faktor 0,43.

Wurden die univariat signifikanten Variablen multipel geprüft, so verblieb nur ein niedrigeres Geburtsgewicht als signifikanter Risikofaktor für den Einsatz eines Carbapenems.

4.4.4 Carbapenem-Therapie ohne Vorliegen von Early onset Sepsis und/oder Late onset Sepsis

20/122 (16,4 %) VLBWI mit Carbapenem-Therapie hatte nie eine EOS und/oder LOS; die Indikationen werden im Folgenden fallbezogen (SCHÖNDORF, 2019) dargestellt.

Tabelle 42: Übersicht der Fälle mit Carbapenem-Therapie ohne Vorliegen einer Sepsis

Jahrgang	Klasse Geburtsgewicht	Indikation	Zeitpunkt	MRGN VLBWI
2012	500-999 g	Mutter 2MRGN <i>Serratia marcescens</i> vaginal	Direkt	-
2012	500-999 g		postnatal	-
2012	500-999 g	Mutter 3MRGN <i>Escherichia coli</i> vaginal	Direkt postnatal	-
2012	<500 g	Mutter 2MRGN <i>Enterobacter cloacae</i> vaginal	Direkt postnatal	2MRGN <i>Citrobacter freundii</i> (84)
2012	500-999 g			2MRGN <i>Enterobacter cloacae</i> (80)
2012	500-999 g	MOV (nicht durch Sepsis)	MOV	-
2012	500-999 g	Unbekannt	Verlauf	-
2011	1.000-1.499 g	Mutter 3MRGN <i>Escherichia coli</i> vaginal	Direkt postnatal	-
2011	1.000-1.499 g	Mutter <i>Pseudomonas aeruginosa</i> vaginal	Direkt postnatal	-
2011	500-999 g	Mutter 2MRGN <i>Enterobacter cloacae</i> vaginal	Direkt postnatal	-
2010	1.000-1.499 g	Mutter <i>Acinetobacter baumannii</i> u. <i>Klebsiella oxytoca</i> vaginal	Direkt	-
2010	1.000-1.499 g		postnatal	-
2010	500-999 g	NEC	NEC	-
2010	500-999 g	NEC	NEC	-
2014	500-999 g	Mutter 2MRGN <i>Enterobacter cloacae</i> vaginal	Direkt	-
2014	<500 g		postnatal	-

Verbundene Zeilen: Mehrlinge; MOV: Multiorganversagen; (Zahl) bei MRGN VLBWI: Lebenstag des Erstnachweises; NEC: ausschließlich Verdachtsfälle, somit Stadium I nach (BELL, 1978)

Tabelle 43: Übersicht der Fälle mit Carbapenem-Therapie ohne Vorliegen einer Sepsis (Fortsetzung)

Jahrgang	Klasse Geburtsgewicht	Indikation	Zeitpunkt	MRGN VLWBI
2009	500-999 g	Unbekannt	Direkt postnatal	2MRGN <i>Enterobacter cloacae</i> (70)
2009	500-999 g	NEC	NEC	-
2009	1.000-1.499 g	NEC	NEC	-
2009	500-999 g	Unbekannt	Verlauf	-

NEC: ausschließlich Verdachtsfälle, somit Stadium I nach (BELL, 1978); (Zahl) bei MRGN VLWBI: Lebenstag des Erstnachweises

4.4.5 Glykopeptide (Vancomycin und Teicoplanin)

Vancomycin wurde ausschließlich bei einem 2014 geborenen Zwillingsspaar der 25. SSW (Geburtsgewicht 480 g und 520 g) mit einer LOS durch CoNS eingesetzt, welche bei Fall 1 an der CL-Spitze und in Fall 2 in der Blutkultur (Blutkultur- und CL-Diagnostik in beiden Fällen durchgeführt) nachgewiesen wurden; in beiden Fällen lag eine Oxacillin-Resistenz vor. Die Zwillinge wurden vor der achttägigen Vancomycin-Therapie zwei bzw. drei Tage mit Teicoplanin behandelt. Die Sepsis trat an Lebenstag 12 beziehungsweise 15 auf. Eine Versorgung mit Rickham-Reservoir oder VP-Shunt lag nicht vor. Ein Carbapenem wurde in Fall 2 eingesetzt, ein MRGN im Verlauf nicht nachgewiesen.

In der gesamten Population trug Teicoplanin 1.216 DoT zur Gesamtsumme von 10.781 DoT bei (11,3 %) und stand in der Rangfolge der ABT der LOS auf Platz zwei und in der Rangfolge aller jemals eingesetzten Antibiotika auf Platz fünf. In 45 Fällen einer technisch schwierigen Anlage eines PICC wurde Teicoplanin prophylaktisch verabreicht.

4.4.6 Acylureidopenicilline (Piperacillin/Tazobactam)

Die 15 DoT für Piperacillin/Tazobactam in der gesamten Population entfielen auf zwei zur Kohorte nach Einführung des KoS gehörende VLWBI ohne Nachweis eines MRGN. In einem Fall handelte es sich um eine unmittelbar postnatale Therapie in Kombination mit Gentamicin bei mütterlicher Kolonisation durch einen 2MRGN *Escherichia coli*. Im anderen Fall wurde es bei einer LOS in Kenntnis des Nachweises eines *Pseudomonas aeruginosa* im Uterusabstrich eingesetzt.

4.4.7 Gyrasehemmer (Ciprofloxacin)

Die DoT von 103 in der gesamten Population entfiel auf 10/392 (2,6 %) VLWBI; somit wurde Ciprofloxacin sehr selten eingesetzt: 2012 nur an einem Tag, 2014 überhaupt nicht. 9/10 dieser VLWBI erhielten auch ein Carbapenem. Bei drei VLWBI wurde ein MRGN

nachgewiesen, jeweils an Lebenstag 10, 112 und 123. Der Einsatz war nach Einführung des KoS signifikant seltener ($p=0,046$).

4.4.8 Oxazolidinone (Linezolid)

Auf Linezolid entfielen in der gesamten Kohorte nur 7 DoT auf ein 2012 geborenes VLBWI (25. SSW, Geburtsgewicht 500 g) mit 3 Episoden einer LOS (Lebenstag 10, 16, 27). Vor Einsatz des Linezolid wurde bei zweimalig negativer Blutkulturdiagnostik ein Oxacillin-resistenter CoNS an der Spitze eines anlässlich einer LOS-Episode gewechselten PICC nachgewiesen und Teicoplanin für 13 Tage verabreicht. Eine Versorgung mit Rickham-Reservoir oder VP-Shunt lag nicht vor. Bei Nachweis einer 2MRGN *Citrobacter freundii* im Vaginalabstrich der Mutter erfolgte direkt postnatal eine antibiotische Therapie mit Imipenem/Cilastatin. Am 87. Lebenstag wurde ein 2MRGN *Enterobacter cloacae* nachgewiesen.

5 DISKUSSION

Aufgrund des retrospektiv durchgeführten Audits konnten die Gründe für das diagnostische und therapeutische Vorgehen des Behandlungsteams bei Verdacht auf oder Vorliegen von NI zum Teil nur vermutet werden. Erfahrene Neonatologen weisen bei ihrem Prozess der Entscheidung darüber, ob eine ABT begonnen werden sollte, eine Sensitivität auf, die einzelnen Laboruntersuchungen (BENITZ, 2010; BERNER et al., 2018; MÜLLER et al., 2014; VAN HERK et al., 2016; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019) nicht unterlegen ist (FISCHER et al., 2004); dies trägt zur konzeptionell unvermeidbaren (FISCHER, 2005) Unschärfe retrospektiver Untersuchungen bei. Vorgeschlagene prädiktive Scores zur Kalkulation des Risikos einer Sepsis sind bisher nicht ausreichend sensitiv oder spezifisch (OKASCHAROEN et al., 2007; VAN DEN ANKER, ALLEGAERT, 2019; VERSTRAETE et al., 2015).

5.1 Einfluss des Kolonisationscreenings (KoS) auf den Verbrauch von Reserveantibiotika

Als möglicher unerwünschter Effekt positiver Nachweise im KoS wird eine zunehmende Anwendung von Reserveantibiotika (HÄRTEL, 2016; SCHEITHAUER, SIMON, 2015; SCHMEH et al., 2019) diskutiert; dies wurde allerdings bislang nur in der Arbeit von *Schmeh et al.* (SCHMEH et al., 2019) auch exemplarisch beschrieben:

Hier erhielten neun auf der NICU behandelte VLWBI mit Nachweis eines MRE oder als hochpathogen eingestuften Erregers wie *Pseudomonas aeruginosa* im KoS empirisch bei 16 Episoden einer NI ein Carbapenem; drei Episoden wurden durch im KoS zuvor nachgewiesene Erreger verursacht (SCHMEH et al., 2019). Vor dem Hintergrund eines nachweislich durch MRE verursachten Anteils an allen BSI von 0,5 % und 19 VLBWI mit mehreren MRE im KoS argumentieren die Autoren, dass ein Nachweis von MRE ein signifikantes Risiko eines unnötigen Einsatzes von Reserveantibiotika berge; zudem mache der Nachweis mehrerer MRE im KoS mangels Kenntnis des im Fall der einzelnen NI ursächlichen Erregers eine gezielte ABT unmöglich (SCHMEH et al., 2019).

Im Gegensatz zu dieser exemplarischen Beschreibung (SCHMEH et al., 2019) zeigt die vorliegende Arbeit trotz signifikant leichteren VLBWI mit längerer Verweildauer nach Einführung des KoS und zwischen den Kohorten nicht signifikant verschiedenen Raten von EOS, LOS und Device-assoziiertes LOS eine signifikante Abnahme der LoT und DoT nach Einführung des KoS.

Bei Stratifizierung nach der Klasse des Geburtsgewichts war die Abnahme der LoT und DoT nach Einführung des KoS ausschließlich in der Klasse 1.000-1.499 g signifikant; die anderen beiden Geburtsgewichtsklassen unterschieden sich nicht. Diese signifikante Abnahme der LoT und DoT war durch eine signifikante Abnahme der Episoden einer LOS in dieser Geburtsgewichtsklasse nach Einführung des KoS mit nachfolgend signifikant geringerer DoT

für Carbapeneme und Teicoplanin bedingt. Die Abnahme der LOS-Prävalenz bei VLWBI mit einem Geburtsgewicht von 1.000-1.499 g ist nicht auf einen selteneren Einsatz von Devices oder die Einführung von SOPs und Präventionsbündeln zurückzuführen; ihre Ursache bleibt unklar. Veränderungen von in dieser Arbeit nicht untersuchten Faktoren wie krankenhaushygienischen Maßnahmen zur Infektionsprävention oder des Pflegeschlüssels (Ratio Pflegekraft-zu-VLBWI) könnten hierfür ursächlich sein.

Zusammengefasst ist für die gesamte Population festzustellen, dass der Nichtanstieg des Verbrauchs von Reserveantibiotika durch das KoS nicht durch ein strukturell günstigeres Risikoprofil bedingt ist, da sich auch postnatale Adaptation, früh postnatale Intensivtherapie (Katecholamine, Surfactant, inhalatives NO), Komplikationsrate mit Ausnahme von BPD und ROP, Anwendungsrate von Devices und Rate von NI nicht signifikant unterschieden.

Das KoS führte am UKS im Untersuchungszeitraum nicht zu einem Anstieg der DoT für Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Carbapeneme, Teicoplanin und Vancomycin; die DoT für Ciprofloxacin war signifikant niedriger.

Vor dem Hintergrund einer zwischen verschiedenen NICU in Abhängigkeit des Risikoprofils deutlich variierenden ABT inklusive des Einsatzes von Reserveantibiotika (ADAMS, BASSLER, 2019; CANTEY, 2015; CARR et al., 2017; FLANNERY et al., 2018; GKENTZI, DIMITRIOU, 2019; GKENTZI et al., 2019; HÄRTEL, 2016; LAITURI, ARNOLD, 2019; LEROUX et al., 2015; LIEM et al., 2010; LITZ et al., 2019; PANDOLFINI et al., 2013; PORTA et al., 2012; ROONEY et al., 2019; SCHULMAN et al., 2015; SPYRIDIS et al., 2016; TING et al., 2019; VAN HERK et al., 2016; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019) erlaubt die vorliegende monozentrische Untersuchung keine Übertragung auf andere NICUs. Sie steht jedoch der Hypothese entgegen, dass durch die Einführung des KoS nahezu unvermeidlich häufiger und mehr Reserveantibiotika bei VLWBI eingesetzt werden.

Da auch keine schriftlich ausformulierte SOP zur Therapie der LOS vorlag oder in Entwicklung war, wurde zusätzlich zur oben ausgeführten Differenzierung der ABT nach Geburtsgewichtsklassen nach weiteren möglichen Ursachen dafür gesucht, warum der Verbrauch von Reserveantibiotika nicht zunahm.

Eine explizit Carbapenem-sparende ABT in Form von Piperacillin/Tazobactam plus Aminoglykosid (Gentamicin) (PATEL, SAIMAN, 2012) erfolgte nur in einem Fall mit mütterlichem Nachweis eines 2MRGN *E. coli* und war somit nicht relevant. Die ebenfalls Carbapenem-sparende Kombination von Cefepim plus Aztreonam, letzteres eine schon vor Jahrzehnten bei Frühgeborenen pharmakokinetisch untersuchte Substanz (CUZZOLIN et al., 1991; STARR, 1985), wurde überhaupt nicht eingesetzt.

Wesentliche Ursache des Ausbleibens eines Verbrauchsanstiegs von Reserveantibiotika dürfte der Zeitpunkt des MRGN-Erstnachweises sein; dieser erfolgte meist nach Ende der Intensivbehandlung (SCHÖNDORF, 2019) und damit nach der kritischen Zeit, in der im

Rahmen der ärztlichen Risikoabwägung über den Einsatz von Reserveantibiotika (HÄRTEL, 2016; SCHEITHAUER, SIMON, 2015) entschieden werden musste.

5.2 Struktur- und Prozessqualität

5.2.1 Einfluss des KoS auf Diagnostik und Antibiotika-Therapie der Sepsis

Die Rate von 71/230 (31 %) positiver Blutkulturen lag oberhalb des mit 10-20 % angegebenen (BERNER et al., 2018; CHRISTOPH et al., 2013; DGPI, 2019; GEFFERS et al., 2014) Bereichs. Die Empfehlung der Blutkulturdiagnostik bei jedem Verdacht auf das Vorliegen einer Sepsis vor Beginn einer antibiotischen Therapie (BERNER et al., 2018; CHRISTOPH et al., 2013; DGPI, 2019; KRINKO, 2018) wurde nicht umgesetzt: Bei 50/63 (79,4 %) der VLWBI mit EOS und 69/172 (40,1 %) der Episoden einer LOS wurde hierauf verzichtet. Ob der Versuch aufgrund erschwerter Abnahmebedingungen und geringem verfügbarem Blutvolumen (CHRISTOPH et al., 2013; DGPI, 2019; KRINKO, 2017a; LITZ et al., 2019) nicht gelang oder primär darauf verzichtet wurde, kann mangels entsprechender Hinweise in den Patientenakten nicht unterschieden werden.

Bei den beiden Fällen einer BSI durch MRGN handelte es sich zugleich um den Erstdnachweis eines MRGN, womit im Gegensatz zu *Schmeh et al.* (SCHMEH et al., 2019) in keinem Fall eine LOS durch einen vorher im KoS nachgewiesenen MRE beobachtet wurde. Der nicht angemessene, zu hohe Anteil von VLBWI, bei denen trotz Infektionsverdacht und ABT keine Blutkultur entnommen wurde, schränkt die Aussagekraft der Blutkulturdiagnostik insgesamt ein.

Die Einführung des KoS selbst hatte keine signifikante Wirkung auf die Praxis der Blutkulturdiagnostik. Bei MRGN-positiven VLBWI wurde zwar (bei gleicher Rate an EOS und LOS) signifikant häufiger eine Blutkultur abgenommen; dies dürfte bei gegenüber MRGN-negativen VLWBI nicht unterschiedlicher Häufigkeit von EOS und LOS in Anbetracht des überwiegend nach Ende der Intensivbehandlung erfolgten MRGN-Nachweises (SCHÖNDORF, 2019) allerdings nicht durch die Kolonisation bedingt gewesen sein.

Aufgrund der Praxis einer mikrobiologischen Untersuchung bei jedem CL-Wechsel, also auch aufgrund der nicht seltenen Dysfunktion ohne Infektionsverdacht, überwog diese diagnostische Methode die Blutkulturdiagnostik bei weitem. Wegen der nicht in jedem Fall einer Sepsis erfolgten Abnahme einer Blutkultur ist eine sichere Unterscheidung der Kontamination mit *CoNS* von einer LOS durch *CoNS* (BERNER et al., 2018; KRINKO, 2017a) nicht möglich; der Anteil der wie auch in anderen Arbeiten bei der LOS dominierenden *CoNS* (HÄRTEL, 2012; HORNIK et al., 2012; LEISTNER, 2013) könnte dadurch überschätzt sein.

Die Einführung des KoS selbst hatte keine signifikante Änderung der CL-Einsendepaxis zur Folge. Bei MRGN-positiven VLBWI wurden zwar signifikant mehr CL eingesandt und an

diesen wurde signifikant häufiger ein Erreger nachgewiesen. Analog zur Blutkulturdiagnostik dürfte auch dies aufgrund des späten Nachweises eines MRGN (SCHÖNDORF, 2019) nicht Folge der Kolonisation gewesen sein. Eine ungezielte (ohne Infektionsverdacht durchgeführte) CL-Diagnostik war im Untersuchungszeitraum auch auf anderen NICU üblich (KRINKO, 2007, 2012b), wird allerdings heute ausdrücklich nicht mehr empfohlen (KRINKO, 2018).

Die Einführung des KoS wirkte sich (wie auch der Nachweis eines MRGN) nicht signifikant auf die LoT der LOS aus. VLBWI mit genau einer Episode einer LOS wurden ohne messbar signifikante Berücksichtigung von Vorliegen (59,9 %) und Ergebnis (27 % positiv) einer Blutkulturdiagnostik im Median 7 Tage behandelt; insbesondere der Nachweis von *CoNS* resultierte - verglichen mit dem Nachweis eines anderen Erregers - nicht in einer signifikant kürzeren LoT. Die mediane LoT, zugleich auch der maximalen Bebrütungsdauer einer Blutkultur entsprechend, lag im Bereich der empfohlenen, allerdings jeweils nicht evidenzbasierten Therapiedauer der klinischen Sepsis (5-10 Tage) und im unteren Bereich der mikrobiologisch bestätigten Sepsis (7-14 Tage) (BERNER et al., 2018; MÜLLER et al., 2014; ZEMLIN et al., 2018).

Eine serielle Bestimmung des CRP-Wertes hätte möglicherweise bei negativer Blutkultur eine zeitnahe Beendigung der ABT erlaubt (BERNER et al., 2018; MÜLLER et al., 2014; ZEMLIN et al., 2018).

Dass die LoT der LOS nicht signifikant reduziert wurde, wenn verglichen mit einer fehlenden Blutkulturdiagnostik keine Erreger oder bei Positivität *CoNS* anstatt eines anderen Erregers nachgewiesen wurden, spricht wie auch die geringe Anzahl der Blutkulturdiagnostik gegen das Vorhandensein dieses auch als „Start smart - then focus“ (ASHIRU-OREDOPE et al., 2012) beschriebene Ansatzes am UKS. Es kann vermutet werden, dass die bekannt niedrige Rate positiver Blutkulturen in der Hochrisikopopulation der VLBWI (BERNER et al., 2018; CHRISTOPH et al., 2013; ZEMLIN et al., 2018) bei der ärztlichen Risikoabwägung den Ausschlag hierfür gab.

Im Gegensatz zur ABT anhand der Blutkulturdiagnostik führte ein Erregernachweis an der CL-Spitze verglichen mit keiner CL-Diagnostik zu einer signifikant längeren LoT; dies deutet darauf hin, dass eine positive CL-Diagnostik für die Indikationsstellung der ABT relevant war. Eine negative CL-Diagnostik führte im Vergleich zu dem Verzicht auf einen PICC-Wechsel nicht zu einer signifikant kürzeren LoT.

Der Nachweis von *CoNS* resultierte gegenüber dem Nachweis anderer Erreger analog zur therapeutischen Konsequenz der Blutkulturdiagnostik nicht in einer signifikant kürzeren LoT. Hier könnte die schwierige, ohne gleichzeitige Blutkulturdiagnostik unmögliche (KRINKO, 2017a) Differenzierung der *CoNS* in Auslöser und Kontaminanten (BERNER et al., 2018;

KRINKO, 2017a; POLIN et al., 2012b) entscheidend bei der Indikationsstellung gewesen sein.

Die Praxis einer risikoadaptierten anstatt stets bei EOS und LOS durchgeführten Liquordiagnostik wurde durch die Einführung des KoS nicht verändert, wobei hierzu weder eine SOP vorlag noch sich in Vorbereitung befand. Insgesamt erfolgte die Liquordiagnostik fast ausschließlich zur Sterilkontrolle regelmäßig zur Entlastung eines Hydrozephalus durchgeführter Rickham-Punktionen. Wie empfohlen (CHRISTOPH et al., 2013) erfolgte sie in einem Fall mit einer Bakteriämie durch *Serratia marcescens* als besonders pathogenem Erreger, der bei Frühgeborenen mit Blutstrominfektion häufig auch eine Meningitis verursacht (ASSADIAN et al., 2002; BERGER, 2002; BIZZARRO et al., 2007; CHRISTOPH et al., 2013; VOELZ et al., 2010).

5.2.2 Sensitivität des KoS unter Antibiotika-Therapie

Sowohl vor (94,4 %) als auch nach (89,1 %) Einführung des KoS entfiel die große Mehrheit der MRGN auf die Resistenzklasse 2 (SCHÖNDORF, 2019). Der Erstnachweis eines MRGN erfolgte nach Auftreten und antibiotischer Behandlung einer LOS mit direkter Abhängigkeit von der LoT signifikant später. Von allen bei LOS eingesetzten Antibiotika wiesen die gegen 2MRGN und 3MRGN wirksamen Carbapeneme die höchste Summe von DoT auf. Eine DoT von 7 Tagen verringerte das Risiko eines MRGN-Nachweises um 0,705; der Tag des Erstnachweises war folglich signifikant später, je länger Carbapeneme angewandt wurden. Dies weist darauf hin, dass ein negatives Screening auf 2MRGN oder 3MRGN im Zeitraum einer gegen diese Resistenzklassen wirkenden systemischen antibiotischen Therapie nicht oder nur bedingt aussagekräftig ist. Vom gleichen Prinzip berichten *Lindner et al.* (LINDNER et al., 2016): Hier wurden unter antibiotischer Therapie signifikant seltener fakultativ pathogene Erreger mittels Analabstrich nachgewiesen.

Diese Einschränkung der Sensitivität erscheint relevant, da hierdurch die Einleitung besonderer Hygienemaßnahmen (SCHÖNDORF, 2019; STEFFEN et al., 2019) auf NICU und neonatologischer IMC sowie die Berechnung horizontaler Transmissionsraten (SCHÖNDORF, 2019) beeinflusst werden. Hier bedarf es weiterer Untersuchungen, ggfs. mit den kulturellen Nachweismethoden überlegenen diagnostischen Verfahren. Die dabei zu beantwortende Frage lautet, ob 2MRGN und 3MRGN unter einer Carbapenem-Therapie den Darm besiedeln können, ohne in Analabstrichen nachweisbar zu sein.

5.2.3 Praxis des KoS

Der Nachweis eines MRGN erfolgte im Median am 43. Lebenstag (IQR 26-86; Min. 1, Max. 133) und damit in 58,2 % der Fälle auf der neonatologischen IMC nach Ende der Intensivbehandlung (SCHÖNDORF, 2019). In NEO-KISS werden MRE seit 2016 erfasst (GASTMEIER, 2016), dies wie im Surveillance-System üblich bis zum Erreichen des

Gewichts von 1.800 g (GASTMEIER, 2016; GEFFERS, 2014). Eine Fortsetzung des KoS über die Intensivbehandlung hinaus - wie am UKS üblich - wird von der KRINKO nicht thematisiert (KRINKO, 2012b, 2013a).

Da von einer Persistenz der gastrointestinalen Kolonisation durch MRGN auszugehen ist (CHRISTOPH et al., 2013; SIMON, EXNER, 2014; SIMON, TENENBAUM, 2013), ist kein Zusatznutzen weiterer Kontrollen vormals positiver VLBWI in Hinblick auf den Nachweis der gleichen Erregerspezies erkennbar. Der Verzicht auf Kontrollen positiver VLBWI könnte die Kosten reduzieren. Allerdings sind einige Resistenzen auf mobilen genetischen Elementen lokalisiert, die zwischen den Bakterien der gleichen Spezies oder auch zwischen gramnegativen Bakterien verschiedener Spezies weitergegeben werden können (BERNER et al., 2018; CHRISTOPH et al., 2013; MARAGAKIS, 2010). Theoretisch ist somit denkbar, dass aus einem 2MRGN im Verlauf ein 3MRGN oder 4MRGN wird (CHRISTOPH et al., 2013). Ein nach den geltenden Empfehlungen möglicher genereller Stopp des KoS mit Ende der Intensivtherapie besäße bei einer medianen Verweildauer von 35 Tagen auf der neonatologischen IMC und wöchentlichem Abstrich ein noch größeres Einsparpotenzial bei der Labordiagnostik. Die Kostenkalkulation des KoS ist allerdings komplex: Den Kosten der Laboranalytik müssen zumindest diejenigen des Ausbruchsmanagements, eines Aufnahmestopps und des negativen Images der Klinik in den öffentlichen Medien im Falle eines Infektionsausbruchs mit Todesfolge gegenüber gestellt werden (SCHEITHAUER, SIMON, 2015). Eine zeitliche Limitation der derzeit am UKS geltenden Praxis des KoS aus Kostengründen alleine erscheint nicht zielführend; stattdessen müssten bei einer Diskussion hierüber auch Faktoren wie baulich-strukturelle Nähe von NICU und IMC, nicht seltene Verlegungen von der IMC auf die NICU und wieder zurück (etwa bei Operationen wie Herniotomien), Wechsel des Personals zwischen den Stationen und andere Standortfaktoren berücksichtigt werden. Folglich könnten aus hygienischer Sicht sehr gute Gründe bestehen (FISCHER et al., 2019), die übliche Praxis am UKS fortzusetzen. Verglichen mit der Praxis am UKS ist in Anbetracht des Zeitraums der Erstdiagnose (SCHÖNDORF, 2019) von einem durch die Zensur bei 1.800 g bedingten (GASTMEIER, 2016) MRE-Underreporting in NEO-KISS auszugehen.

5.2.4 Fehlendes Drug Monitoring

Gentamicin und das in nur zwei Fällen eingesetzte Vancomycin wurden ohne Drug Monitoring eingesetzt. Die Dosierung ohne Messung von Talspiegeln muss aufgrund der potenziellen Toxizität definitiv als unangemessen betrachtet werden (DGPI, 2019; FONZO-CHRISTE, 2014; LEROUX et al., 2016; TOUW et al., 2009; ZEMLIN et al., 2018; ZHAO et al., 2013). Während bei Gentamicin die Bestimmung von Spitzenspiegeln zusätzlich zu Talspiegeln diskutiert wird (FONZO-CHRISTE, 2014; REYNOLDS et al., 2012; STACH, 2012; ZEMLIN et al., 2018), sollte deren Messung bei Vancomycin basierend auf

experimentellen Daten einer dosisabhängig erhöhten Resistenzentwicklung bei CoNS (RAMOS-MARTIN et al., 2016) mit nachfolgend erhöhtem Risiko einer LOS (BUTIN et al., 2017) aufgrund der epidemiologischen Bedeutung der CLABSI (PADARI et al., 2016; RAMOS-MARTIN et al., 2016) erfolgen. Beim Vancomycin-Talspiegel handelt es sich folglich nicht nur um einen Parameter der Elimination und damit der Toxizität, sondern es werden auch aus pharmakodynamischen Erwägungen (BUTIN et al., 2017; RAMOS-MARTIN et al., 2016) bestimmte Konzentrationen (z.B. 10-15 mg/l) (ZEMPLIN et al., 2018) angestrebt.

5.2.5 Teicoplanin zur Prophylaxe Central line-assoziiertes Blutstrominfektionen

Teicoplanin wurde 45 mal als Einmalgabe ärztlich verordnet, wenn die primäre Anlage oder der Wechsel eines PICC technisch schwierig waren und aufgrund der wiederholten Venenpunktionen ein erhöhtes Risiko einer CLABSI (JARDINE et al., 2008) bei Fehlen einer für VLBWI ebenso effektiven wie sicheren Hautantisepsis (KRINKO, 2018; PONNUSAMY et al., 2014; SCHMID et al., 2018) gesehen wurde. Andere auf eine Verringerung der CLABSI-Inzidenz zielende Maßnahmen wie sogenannte Präventionsbündel, welche Anlage und Erhaltungspflege standardisieren (KRINKO, 2018; SCHMID et al., 2018), wurden im Untersuchungszeitraum nicht als solche implementiert. Wie bei den Standards der ABT lagen sicherlich interne Vereinbarungen hierzu vor, die jedoch nicht in Form von SOPs schriftlich festgehalten waren. Die Einführung des KoS und der MRGN-Status führten nicht zu einer signifikanten Änderung der durchaus kontrovers diskutierten (HEMELS et al., 2011; JARDINE et al., 2008; MCMULLAN, GORDON, 2018; POLIN et al., 2012a) Praxis einer prophylaktischen Gabe, die nicht allgemein empfohlen wird (KRINKO, 2018; MÜLLER et al., 2014).

5.2.6 Therapie mit Carbapenemen

Mit Carbapenemen behandelte VLBWI wiesen eine signifikant schlechtere postnatale Adaptation mit häufigerer Notwendigkeit einer Therapie mit Surfactant und Katecholaminen sowie von Maßnahmen zum PDA-Verschluss als Ausdruck ihrer signifikant größeren Unreife auf; so verringerte ein um 300 g höheres Geburtsgewicht das Risiko ihres Einsatzes um den Faktor 0,43. Praktisch alle infektiologischen Variablen wiesen den Einsatz von Carbapenemen als Surrogatparameter eines deutlich erhöhten zugrundeliegenden Infektionsrisikos aus. Sie wurden zudem signifikant häufiger bei einer MRGN-Kolonisation der zugehörigen Mutter eingesetzt (SCHÖNDORF, 2019), eine Indikation, die in Anbetracht der niedrigen Transmissionsrate (SCHÖNDORF, 2019) hinterfragt werden sollte. Aufgrund des Verdachts auf Vorliegen einer NEC wurde bei vier VLBWI ein Carbapenem als erste empirische ABT eingesetzt, wozu keine Empfehlung vorliegt (ADAMS, BASSLER, 2019; DE KEUKELEIRE et al., 2016; GENZEL-BOROVICZÉNY, 2017; MURPHY et al., 2019; SHAH, SINN, 2012).

5.3 Risikofaktoren der Kolonisation durch multiresistente gramnegative Erreger

Mit 55/201 (27,4 %) lag die Kolonisationsrate durch MRGN nach Einführung des KoS deutlich höher als diejenige von 11,6 % der Studie von *Lindner et al.* (LINDNER et al., 2016), welche sich allerdings - analog zum NEO-KISS und im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung - auf die Verweildauer bis zum Erreichen eines Gewichts von 1.800 g beschränkte. Ohne Nutzung dieser Gewichtsgrenze als Zensur, aber unter Abzug der Erstnachweise auf der neonatologischen IMC (n=32), ergibt sich mit 23/201 (11,4 %) eine mit *Linder et al.* (LINDNER et al., 2016) vergleichbare Rate.

VLBWI mit Nachweis einer MRGN-Kolonisation wiesen hinsichtlich ihres Risikoprofils keine signifikanten Unterschiede in Geburtsgewicht, Gestationsalter, postnataler Adaptation, Schweregrad und Therapie eines ANS, Therapie mit Katecholaminen und inhalativem NO sowie PDA-Verschlussrate auf. Sie wurden jedoch signifikant länger auf NICU und IMC behandelt und wiesen zudem mit einer signifikant längeren LoT und signifikant höheren DoT (inklusive einer höheren Zahl perioperativer antibiotischer Therapien) bei gegenüber MRGN-negativen VLBWI nicht höherer Rate an EOS und LOS den gut beschriebenen (ADAMS, BASSLER, 2019; BARTLETT, 2011; DGPI, 2019; DIAS, SALEEM, 2019; MARCHANT et al., 2013; POLIN et al., 2012a; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019; ZWEIGNER, SIMON, 2017) Risikofaktor der Exposition gegenüber Antibiotika in stärkerer Ausprägung auf. Die zweifelsfrei belegte kausale Wirkung der Cephalosporine bei der Resistenzentwicklung (CHRISTOPH et al., 2013; ZWEIGNER, SIMON, 2017) konnte in der untersuchten Gruppe mangels eines fehlenden signifikanten Unterschieds in den DoT nicht reproduziert werden. VLBWI mit MRGN-Nachweis wurden vorher signifikant häufiger mit Ampicillin/Sulbactam und Gentamicin behandelt. Ob diese Antibiotika-Kombination als unabhängiger Risikofaktor die Besiedlung mit MRGN begünstigt, ist bis heute unklar (CHRISTOPH et al., 2013) und sollte anhand größerer Kohorten untersucht werden.

5.4 Implementierung eines Antibiotic Stewardship (ABS)-Programms und Qualitätssicherung

Bei der Etablierung eines ABS auf der NICU und neonatologischen IMC erscheint es sinnvoll, verschiedene Indikationen einer ABT zu unterscheiden:

- Postnatale empirische Initialtherapie
- Verdacht auf und Vorliegen einer EOS
- Verdacht auf und Vorliegen einer LOS
- Perioperativ

Ansatzpunkte und vor allem Auswirkung auf den Antibiotikaverbrauch sind bei diesen Indikationen unterschiedlich: Eine prospektiv-randomisierte Studie zum Verzicht auf eine

Initialtherapie erscheint in der Hochrisikogruppe der VLBWI mit den aktuell verfügbaren diagnostischen Methoden ethisch nicht vertretbar (CANTEY, SANCHEZ, 2011). Pathophysiologisch erscheint eine antibiotische Initialtherapie vor dem Hintergrund, dass eine Frühgeburtlichkeit häufig die Folge ascendierender intrauteriner Infektionen ist (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE, 2019), sinnvoll. Die EOS ist häufig und nur schwer von der ebenfalls häufig auftretenden Adaptationsstörung zu differenzieren, wobei auch Kombinationen möglich sind und das Risiko für beide Komplikationen mit Zunahme der Unreife steigt (WYNN, POLIN, 2019; ZEMLIN et al., 2018). Eine Zunahme der frühen postnatalen Mortalität durch prinzipiell behandelbare Infektionen ist weder tolerabel noch Ziel eines ABS.

Eine prolongierte empirische Initialtherapie bei negativer Blutkulturdiagnostik ist jedoch aufgrund der Risikoerhöhung von LOS, NEC, invasiver Candidiasis sowie Resistenzselektion und Veränderung des Mikrobioms ein wichtiger Ansatzpunkt (COTTEN et al., 2009; DARDAS et al., 2014; DGPI, 2019; LAITURI, ARNOLD, 2019; ROONEY et al., 2019; SMITH et al., 2006; TING et al., 2019; VAN HERK et al., 2016; WILLIS, DE ST MAURICE, 2019). Neben dem primären Ziel der Infektionskontrolle zum Erhalt von Leben und Gesundheit der VLBWI sind auch negative mittel- und langfristige Folgen einer antibiotischen Therapie stets zu berücksichtigen (CANTEY, SANCHEZ, 2011; COTTEN, 2016; DGPI, 2019; DONSKY et al., 2000; LLEWELYN et al., 2015; PEREZ-COBAS et al., 2013).

Bei der Interpretation des KoS und seiner Konsequenz für die empirische ABT einer nosokomialen Infektion sollten die sehr unterschiedlichen negativen und positiven prädiktiven Werte des KoS (PARM et al., 2011; SCHEITHAUER, SIMON, 2015) unbedingt berücksichtigt werden.

Bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit zeigte sich der große Zeitaufwand bei der Erfassung der LoT und DoT zur Berechnung des Antibiotikaverbrauchs. Nicht umsonst stammen die meisten Untersuchungen zur Implementierung, Ausgestaltung und jeweiligen Effektivität eines ABS aus U.S.-amerikanischen Kliniken (ASTORGA et al., 2018; HURST et al., 2016; LEE et al., 2017a; MUKHOPADHYAY, PUOPOLO, 2017; SHIPP et al., 2016), in denen IT-basierte Systeme die schnelle patienten- und fallbezogene Verbrauchsanalyse erlauben und zugleich zur Verordnung eingesetzt werden (ASTORGA et al., 2018; DGPI, 2019; LEE et al., 2017a). Solche Systeme geben Hinweise zu Drug Monitoring und Interaktionen (DGPI, 2019; RAMASETHU, KAWAKITA, 2017); sie erlauben zielgerichtete und standardisierte Interventionen wie etwa den automatischen Stopp einer empirischen Therapie nach einer festgelegten Zeit (ASTORGA et al., 2018; CANTEY et al., 2016) und eine Restriktion von Reserveantibiotika (PATEL, SAIMAN, 2012; RAMASETHU, KAWAKITA, 2017). Sie sind als Teil eines QM zu begreifen, da sie letztlich auf die Erhöhung von Patientensicherheit (DGPI, 2019) und Versorgungsqualität zielen. Zudem könnten sie die

Lücke zwischen den Kriterien eines Surveillance-System wie NEO-KISS und der Diagnostik und Therapie nosokomialer Infektionen in der klinischen Praxis (GASTMEIER, 2016; WYNN, POLIN, 2019) schließen.

Als erster Schritt vor der Verfügbarkeit IT-gestützter Systeme zur Verbrauchsanalyse und Verordnung von Antibiotika erscheint, auch da der Verbrauch alleine nicht mit der Qualität des Einsatzes von Antibiotika gleichzusetzen ist (SIMON et al., 2018), eine Überprüfung folgender Punkte durch das Behandlungsteam von NICU und IMC des UKS u. a. anhand des Benchmarkings von NEO-KISS (GEFFERS, 2014), Leitlinien zu Sepsis (ZEMPLIN et al., 2018) und ABS (DGPI, 2019) sowie der vorliegenden Arbeit angebracht:

- Überprüfung der Praxis der Blutkulturdiagnostik, welche deutlich unterrepräsentiert ist
- Reduktion der CL-Einsendungen auf Fälle mit Verdacht einer nosokomialen Infektion
- Erarbeitung einer SOP zur Diagnostik und Therapie der LOS mit fester Überprüfung der empirischen ABT nach 36-48 h
- Dokumentation der Indikation und geplanten Dauer einer ABT samt Zeitpunkten eines Drug Monitorings
- Dokumentation der Gründe für diagnostische und therapeutische Abweichungen von SOPs zur späteren Evaluation und Diskussion

Diese Aufzählung optimierbarer Aspekte von Prozess- und Strukturqualität der Betreuung der Hochrisikopopulation der VLBWI (CHRISTOPH et al., 2013; GEFFERS, 2018; KRINKO, 2007) sollte jedoch nicht die Tatsache vergessen lassen, dass das Wohl der unbehandelt zumeist nicht überlebendfähigen Kinder stets das Hauptanliegen der betreuenden Ärztinnen und Ärzte war.

5.5 Strukturelle Vergleichbarkeit und Limitationen

5.5.1 Morbidität und Mortalität

Die Rate der BPD war mit 23 % identisch zu der anderer Arbeiten (LEE et al., 2000; LEMONS et al., 2001; SHAH et al., 2017). Die Häufigkeit aller intrakranieller Blutungen sowie der PVL entsprach mit 23,5 % bzw. 4 % den Daten des GNN (HUMBERG et al., 2017). Eine ROP aller Schweregrade trat mit 40 % deutlich häufiger als in anderen Arbeiten (FIESS et al., 2017; GERULL et al., 2018) auf.

Mit einer Gesamtmortalität von 8,4 % lag die Population im unteren Bereich der in Publikationen von 6,6-15 % (CHRISTOPH et al., 2013; SCHWAB et al., 2015) reichenden Angaben. Der Beitrag von Infektionen zu dieser Rate war mit 6/33 (18,2 %) den publizierten Daten (CHRISTOPH et al., 2013; SCHWAB et al., 2015) vergleichbar; konträr hierzu traten im gesamten Untersuchungszeitraum keine NEC-bedingten Todesfälle auf. Die Letalität der

EOS lag mit 3/63 (4,8 %) wie auch die der LOS mit 3/136 (2,2 %) deutlich niedriger als von anderen Untersuchungen (CHRISTOPH et al., 2013; HORNIK et al., 2012) berichtet.

5.5.2 Epidemiologie und Erreger nosokomialer Infektionen

Die LOS-Prävalenz von 136/392 (34,6 %) VLBWI ist mit derjenigen (21-26 %) von NEO-KISS (GEFFERS, 2014) nicht vergleichbar; dies ist dadurch bedingt, dass im Gegensatz zu NEO-KISS (GASTMEIER, 2016) keine Zensur bei Erreichen eines Gewichts von 1.800 g erfolgte, sondern die gesamte stationäre Verweildauer (NICU und IMC) untersucht wurde.

Auch die Verteilung der NI auf LOS (91 %), NEC (6,7 %) und VAP (2,7 %) in der vorliegenden Untersuchung ist aufgrund methodischer Einschränkungen nicht mit der anderer an NEO-KISS teilnehmenden NICU (GEFFERS, 2014; GEFFERS et al., 2014; LEISTNER, 2013) vergleichbar:

Die Seltenheit der NEC am UKS ist eine Besonderheit (MEYER, BUTTE, 2013); sie wurde in der vorliegenden Arbeit mangels Vergleichsgruppe und ausschließlich auftretenden Verdachtsfällen nicht hinsichtlich ihrer Assoziation mit der ABT (ALEXANDER et al., 2011; BERKHOUT et al., 2018; JIN et al., 2019; RABA et al., 2019) untersucht.

Der Beitrag der retrospektiv kaum möglichen Diagnose einer VAP (GOERENS et al., 2018; POLIN et al., 2012b) zur ABT konnte bei nur vier sicher zu identifizierenden Fällen nicht quantifiziert werden.

Das Erregerspektrum der LOS unterschied sich mit der Dominanz von *CoNS* sowie der Seltenheit von MRE (2 Fälle einer BSI durch 2MRGN *Enterobacter cloacae*) nicht von anderen (HÄRTEL, 2012; HORNIK et al., 2012; LEISTNER, 2013) Arbeiten.

5.5.3 Antibiotika-Therapie

Wie vielfach für andere NICUs publiziert (DGPI, 2019; HSIEH et al., 2014; KUPPALA et al., 2011; LINDNER et al., 2008; SCHULMAN et al., 2015; TING et al., 2016) erhielten auch am UKS fast alle (99,9 %) VLWBI eine ABT.

5.5.4 Limitationen

Die Diagnosen EOS und LOS sowie ihre Assoziation zu verwendeten Devices wurden nicht als solche in der ärztlichen Verlaufsdokumentation vermerkt und auch nicht systematisch in den Arztbriefen genannt. Insbesondere die Kategorien von NEO-KISS wurden im klinischen Alltag nicht benutzt. Folglich mussten EOS und LOS aus dem Gesamtkontext der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation, diagnostischer Maßnahmen (z. B. Blutentnahmen, Liquordiagnostik, Ultraschall- und Röntgenuntersuchungen), sich hieraus ergebender mikrobiologischer und (bei Bedarf) laborchemischer Befunde sowie nachfolgender therapeutischer Maßnahmen (z.B. CL-Wechsel, Beginn oder Wechsel einer ABT) erschlossen werden. Somit könnte die tatsächliche Anzahl der Episoden einer Sepsis von der erhobenen geringfügig abweichen.

Wurden Antibiotika verabreicht, so war es nicht üblich, anlässlich der schriftlichen Verordnung die Indikation und geplante Dauer zu vermerken; auch ein Wechsel der eingesetzten Wirkstoffe sowie insbesondere der Einsatz von Reserveantibiotika wurde nicht als solcher begründet. Folglich mussten die Indikationen aus dem Gesamtkontext (wie bei EOS und LOS beschrieben) abgeleitet werden, womit Abweichungen zur tatsächlichen Indikationsstellung nicht ausgeschlossen werden können.

Ob der Nachweis von MRE im KoS, insbesondere noch während der Intensivbehandlung, aufgrund des erhöhten Risikos nachfolgender NI durch diese (BERNER et al., 2018; FREUDENHAMMER M, 2019; KRINKO, 2012b; SCHEITHAUER, SIMON, 2015) häufiger laborchemische (z.B. Bestimmung des CRP-Wertes) und bildgebende Untersuchungen (Röntgen oder Ultraschall) zum Ausschluss einer NI nach sich zog, wurde nicht untersucht.

5.6 Ausblick

Zwar ist der Einsatz von Carbapenemen als erste empirische antibiotische Therapie einer LOS bei vorbestehendem Nachweis eines MRGN durch das KoS nicht zwangsläufig erforderlich (DGPI, 2019); mangels Verfügbarkeit einer objektiven Risikostratifizierung (VAN DEN ANKER, ALLEGAERT, 2019) und damit einer validen Vorhersage, welches kolonisierte VLBWI im Verlauf tatsächlich eine schwere Infektion entwickeln wird (BERNER et al., 2018; SCHEITHAUER, SIMON, 2015), bleibt die Indikationsstellung zur Behandlung mit Reserveantibiotika - außerhalb der Situation einer raschen Progredienz oder eines septischen Schocks - jedoch eine schwierige Entscheidung (WILLIS, DE ST MAURICE, 2019). Eine evidenzbasierte risikostratifizierte Therapie der LOS ist auf die weitere Erforschung individueller Risikofaktoren für die Entwicklung einer Sepsis und stets auch auf die Berücksichtigung der Validität verschiedener Untersuchungen (BERNER et al., 2018; FISCHER et al., 2004; HÄRTEL, 2013; HÄRTEL et al., 2014; MARCHANT et al., 2013; MÜLLER et al., 2014; VAN DEN ANKER, ALLEGAERT, 2019; WYNN, POLIN, 2019) angewiesen. Es sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, ob eine empirisch mit Meropenem begonnene Therapie bei negativer Blutkultur (und somit unbekanntem Erreger) deeskaliert (SCHEITHAUER, SIMON, 2015) werden kann.

Cotten schreibt prägnant (Zitat): „Antibiotics are an unavoidable fact of neonatal life. However, antibiotics are more often used in infants who are not infected.“ (COTTEN, 2016). Zur Integration der zunehmenden medizinischen Daten in die ärztliche Entscheidungsfindung und Verbesserung dieser erscheinen intelligente klinische Informationssysteme auf der NICU wünschenswert (CAMPINO et al., 2016; GRAY, GOLDMANN, 2004; HUDSON, SINGH, 2017; HUM et al., 2014; JOSHI et al., 2019; PALMERO et al., 2016; WYNN, POLIN, 2019).

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. (WHO) WHO (2014). Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance (Genf)
2. Adams M, Bassler D (2019) Practice variations and rates of late onset sepsis and necrotizing enterocolitis in very preterm born infants, a review. *Transl Pediatr* 8:212-226
3. Ainsworth S, McGuire W (2015) Percutaneous central venous catheters versus peripheral cannulae for delivery of parenteral nutrition in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004219
4. Aldana-Valenzuela C, Rodriguez-Lopez AM, Blancas EG (2019) Fulminant early-onset neonatal sepsis due to *Streptococcus pneumoniae*: Case report and review of the literature. *Pediatr Rep* 11:7953
5. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ (2011) Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 159:392-397
6. AlFaleh K, Anabrees J (2014) Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD005496
7. Alidjinou EK, Lazrek M, Schuffenecker I, Pindi B, Lapeyre F, Kacet N, Dewilde A, Engelmann I, Hober D (2018) Necrotizing Enterocolitis Cases Associated with Nosocomial Enterovirus Transmission in a Neonatal Unit. *Pediatr Infect Dis J* 37:954-957
8. Alshaikh B, Yusuf K, Sauve R (2013) Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 33:558-564
9. Andersson P, Beckingham W, Gorrie CL, Kennedy K, Daveson K, Ballard SA, Chen M, Roper K, Coatsworth N (2019) Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) outbreak in a neonatal intensive care unit and special care nursery at a tertiary-care hospital in Australia-A retrospective case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 40:551-558
10. Apgar V (1953) A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 32:260-267
11. Arnts IJ, Schrijvers NM, van der Flier M, Groenewoud JM, Antonius T, Liem KD (2015) Central line bloodstream infections can be reduced in newborn infants using the modified Seldinger technique and care bundles of preventative measures. *Acta Paediatr* 104:e152-157
12. Arora V, Strunk D, Furqan SH, Schweig L, Lefaiver C, George J, Prazad P (2019) Optimizing antibiotic use for early onset sepsis: A tertiary nicu experience. *J Neonatal Perinatal Med*
13. Ashiru-Oredope D, Sharland M, Charani E, McNulty C, Cooke J, Group AAS (2012) Improving the quality of antibiotic prescribing in the NHS by developing a new Antimicrobial Stewardship Programme: Start Smart--Then Focus. *J Antimicrob Chemother* 67 Suppl 1:i51-63
14. Assadian O, Berger A, Aspöck C, Mustafa S, Kohlhauser C, Hirschl AM (2002) Nosocomial outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 23:457-461
15. Astorga MC, Piscitello KJ, Menda N, Ebert AM, Ebert SC, Porte MA, Kling PJ (2018) Antibiotic Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: Effects of an Automatic 48-Hour Antibiotic Stop Order on Antibiotic Use. *J Pediatric Infect Dis Soc*
16. Baier C, Pirr S, Ziesing S, Ebadi E, Hansen G, Bohnhorst B, Bange FC (2019) Prospective surveillance of bacterial colonization and primary sepsis: findings of a tertiary neonatal intensive and intermediate care unit. *J Hosp Infect*
17. Baizat M, Zaharie G, Iancu M, Muresan D, Hasmasanu M, Procopciuc LM (2019) Potential Clinical Predictors of Suspected Early and Late Onset Sepsis (EOS and LOS) in Preterm Newborns: a Single Tertiary Center Retrospective Study. *Clin Lab* 65
18. Baltimore RS (2003) The difficulty of diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Pediatrics* 112:1420-1421
19. Bartels DB, Schwab F, Geffers C, Poets CF, Gastmeier P (2007) Nosocomial infection in small for gestational age newborns with birth weight <1500 g: a multicentre analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92:F449-453
20. Bartlett JG (2011) A call to arms: the imperative for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 53 Suppl 1:S4-7
21. Basu S (2015) Neonatal sepsis: the gut connection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 34:215-222
22. Bekhof J, Reitsma JB, Kok JH, Van Straaten IH (2013) Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. *Eur J Pediatr* 172:501-508
23. Bell MJ, Ternberg, J. L., Feigin, R. D., Keating, J. P., Marshall, R., Barton, L., Brotherton, T. (1978) Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 187:1-7

24. Benitz WE (2010) Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 37:421-438
25. Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM, Garges HP, Steinbach WJ, Clark RH (2004) Mortality following blood culture in premature infants: increased with Gram-negative bacteremia and candidemia, but not Gram-positive bacteremia. *J Perinatol* 24:175-180
26. Benjamin DK, Jr., Miller W, Garges H, Benjamin DK, McKinney RE, Jr., Cotton M, Fisher RG, Alexander KA (2001) Bacteremia, central catheters, and neonates: when to pull the line. *Pediatrics* 107:1272-1276
27. Berger A, Rohrmeister, K., Haiden, N., Assadian, O., Kretzer, V., Kohlhauser, C. (2002) *Serratia marcescens* in the neonatal intensive care unit: re-emphasis of the potentially devastating sequelae. *Wien Klin Wochenschr* 114:1017-1022
28. Berkhout DJC, Klaassen P, Niemarkt HJ, de Boode WP, Cossey V, van Goudoever JB, Hulzebos CV, Andriessen P, van Kaam AH, Kramer BW, van Lingen RA, Vijlbrief DC, van Weissenbruch MM, Benninga M, de Boer NKH, de Meij TGJ (2018) Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis: A Prospective Multicenter Case-Control Study. *Neonatology* 114:277-284
29. Berlak N, Shany E, Ben-Shimol S, Chertok IA, Goldinger G, Greenberg D, Melamed R (2018) Late onset sepsis: comparison between coagulase-negative staphylococci and other bacteria in the neonatal intensive care unit. *Infect Dis (Lond)* 50:764-770
30. Berner R, Bialek R, Forster J, Härtel C, Heining U, Huppertz HI, Liese JG, Nadal D, Simon A (2018) *DGPI-Handbuch : Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*, 7th edn (Stuttgart ; New York, Georg Thieme Verlag).
31. Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF) BDFKeVB, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) und Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) (2016). Prophylaxe der Neugeborenenroseptis - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B (s2k). In 024/020, AWMF, ed. (AWMF online), pp. 1-17
32. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG (2007) Case-control analysis of endemic *Serratia marcescens* bacteremia in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92:F120-126
33. Bizzarro MJ, Gallagher PG (2007) Antibiotic-resistant organisms in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 31:26-32
34. Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG (2014) Concurrent bloodstream infections in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 164:61-66
35. Butin M, Rasigade JP, Subtil F, Martins-Simoes P, Pralong C, Freydiere AM, Vandenesch F, Tigaud S, Picaud JC, Laurent F (2017) Vancomycin treatment is a risk factor for vancomycin-nonsusceptible *Staphylococcus capitis* sepsis in preterm neonates. *Clin Microbiol Infect* 23:839-844
36. Butler-O'Hara M, Buzzard CJ, Reubens L, McDermott MP, DiGrazio W, D'Angio CT (2006) A randomized trial comparing long-term and short-term use of umbilical venous catheters in premature infants with birth weights of less than 1251 grams. *Pediatrics* 118:e25-35
37. Butler-O'Hara M, D'Angio CT, Hoey H, Stevens TP (2012) An evidence-based catheter bundle alters central venous catheter strategy in newborn infants. *J Pediatr* 160:972-977 e972
38. Campino A, Santesteban E, Pascual P, Sordo B, Arranz C, Unceta M, Lopez-de-Heredia I (2016) Strategies implementation to reduce medicine preparation error rate in neonatal intensive care units. *Eur J Pediatr* 175:755-765
39. Cantey JB, Sanchez PJ (2011) Prolonged antibiotic therapy for "culture-negative" sepsis in preterm infants: it's time to stop! *J Pediatr* 159:707-708
40. Cantey JB, Wozniak PS, Pruszynski JE, Sánchez PJ (2016) Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *The Lancet Infectious Diseases* 16:1178-1184
41. Cantey JB, Baird SD (2017) Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU. *Pediatrics* 140
42. Cantey JB, Anderson KR, Kalagiri RR, Mallett LH (2018) Morbidity and mortality of coagulase-negative staphylococcal sepsis in very-low-birth-weight infants. *World J Pediatr* 14:269-273
43. Cantey JB, Wozniak, P. S., Sanchez, P. J. (2015) Prospective Surveillance of Antibiotic Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Results From the SCOUT Study. *Pediatr Infect Dis J* 34:267-272
44. Carr JP, Burgner DP, Hardikar RS, Buttery JP (2017) Empiric antibiotic regimens for neonatal sepsis in Australian and New Zealand neonatal intensive care units. *J Paediatr Child Health in press*

45. Celik IH, Oguz SS, Demirel G, Erdeve O, Dilmen U (2012) Outcome of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* treated with aerosolized colistin in neonates: a retrospective chart review. *Eur J Pediatr* 171:311-316
46. Chappell-Campbell L, Schwenk HT, Capdarest-Arest N, Schroeder AR (2018) Reporting and Categorization of Blood Culture Contaminants in Infants and Young Children: A Scoping Review. *J Pediatric Infect Dis Soc* in press
47. Christoph J, Dame C, Eckmanns T, Gärtner B, Geffers C, Gille C, Haertel C, Haller S, Hartl D, Kraus-Haas M, Marschal M, Müller A, von Müller L, Simon A (2013) Risikocharakterisierung intensivmedizinisch behandelter Früh- und Neugeborener und Daten zur Ist-Situation in deutschen neonatologischen Intensivpflegestationen 2013 - Fachliche Erläuterungen zu folgender Empfehlung: Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisierungsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen Ergänzende Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut, Berlin zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g aus dem Jahr 2007 und 2012 (*Epidemiologisches Bulletin* 42/2013). *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin Supplement zu Ausgabe 42*
48. Claassen CC, Keenan WJ (2019) Challenging the "Culture" of the Tracheal Aspirate. *Neoreviews* 20:e145-e151
49. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR (2006) Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics* 117:67-74
50. Cockburn F. CRWI, Gamsu H.R., Grenough A., Hopkins A., McIntosh N., Ogstin S.A., Parry G.J., Silverman M., Shaw J.C.L., Tarnow-Mordi W.O., Wilkinson A.R. (1993) The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet* 342:193-198
51. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S (2016) Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* 6:23129
52. Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL (2018) Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 103:F391-F394
53. Cordero L, Ayers LW, Miller RR, Seguin JH, Coley BD (2002) Surveillance of ventilator-associated pneumonia in very-low-birth-weight infants. *Am J Infect Control* 30:32-39
54. Cordero L, Ayers LW (2003) Duration of empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24:662-666
55. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin DK, Jr., National Institute for Child H, Human Development Neonatal Research N (2006) The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 118:717-722
56. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK, Jr. (2009) Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 123:58-66
57. Cotten CM (2016) Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr Opin Pediatr* 28:141-149
58. Cuzzolin L, Fanos V, Zambri D, Padovani EM, Benoni G (1991) Pharmacokinetics and renal tolerance of aztreonam in premature infants. *Antimicrob Agents Chemother* 35:1726-1728
59. Dardas M, Gill SR, Grier A, Pryhuber GS, Gill AL, Lee YH, Guillet R (2014) The impact of postnatal antibiotics on the preterm intestinal microbiome. *Pediatr Res* 76:150-158
60. de Gier B, van Kassel MN, Sanders EAM, van de Beek D, Hahne SJM, van der Ende A, Bijlsma MW (2019) Disease burden of neonatal invasive Group B *Streptococcus* infection in the Netherlands. *PLoS One* 14:e0216749
61. De Keukeleire S, Borrey D, Decaluwe W, Reynders M (2016) Therapeutic Drug Monitoring of Meropenem in Neonate with Necrotizing Enterocolitis: A Challenge. *Case Rep Infect Dis* 2016:6207487
62. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV (2009) Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection* 37:349-352
63. Deeg KH, Staudt F, von Rohden L (1999) [Classification of intracranial hemorrhage in premature infants]. *Ultraschall Med* 20:165-170
64. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ÖGfGuG, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2019). Prävention und Therapie der Frühgeburt. In 015-025, AWMF, ed. (AWMF online, AWMF), pp. 1-227

65. DGPI (2013). Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projektes zur Erfassung des Antibiotika-Verbrauches in Kinderkliniken im Rahmen eines Antibiotic Stewardship Programmes (Bremen, DGPI), pp. 1-7
66. DGPI (2019). S2k Leitlinie "Antibiotic Stewardship - Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin" (AWMF online, DGPI e.V.), pp. 1-70
67. Dias M, Saleem J (2019) Surface colonization and subsequent development of infections with multi drug resistant organisms in a neonatal intensive care unit. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 18:12
68. Dien Bard J, McElvania TeKippe E (2016) Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. *J Clin Microbiol* 54:1418-1424
69. Dik JH, Poelman R, Friedrich AW, Niesters HGM, Rossen JWA, Sinha B (2017) Integrated Stewardship Model Comprising Antimicrobial, Infection Prevention, and Diagnostic Stewardship (AID Stewardship). *J Clin Microbiol* 55:3306-3307
70. Dong Y, Glaser K, Speer CP (2019) Late-onset sepsis caused by Gram-negative bacteria in very low birth weight infants: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 17:177-188
71. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Huyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, Hutton-Thomas RA, Whalen CC, Bonomo RA, Rice LB (2000) Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med* 343:1925-1932
72. El Manouni El Hassani S, Berkhout DJC, Niemarkt HJ, Mann S, de Boode WP, Cossey V, Hulzebos CV, van Kaam AH, Kramer BW, van Lingen RA, van Goudoever JB, Vijlbrief DC, van Weissenbruch MM, Benninga MA, de Boer NKH, de Meij TGJ (2019) Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. *Neonatology* 116:42-51
73. Elling R, Hufnagel M, de Zoysa A, Lander F, Zumstein K, Krueger M, Henneke P (2014) Synchronous recurrence of group B streptococcal late-onset sepsis in twins. *Pediatrics* 133:e1388-1391
74. Erfani Y, Rasti A, Janani L (2016) Prevalence of Gram-negative bacteria in ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care units: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* 6:e012298
75. Ericson JE, Thaden J, Cross HR, Clark RH, Fowler VG, Jr., Benjamin DK, Jr., Cohen-Wolkowicz M, Hornik CP, Smith PB (2015) No survival benefit with empirical vancomycin therapy for coagulase-negative staphylococcal bloodstream infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 34:371-375
76. Esaiassen E, Fjalstad JW, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C (2017) Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 72:1858-1870
77. Estan-Capell J, Alarcon-Torres B, Bermudez JD, Martinez-Rodriguez L, Martinez-Costa C (2019) Effect of a surveillance system for decreasing neonatal nosocomial infections. *Early Hum Dev* 131:36-40
78. Fiess A, Kolb-Keerl R, Schuster AK, Knuf M, Kirchhof B, Muether PS, Bauer J (2017) Prevalence and associated factors of strabismus in former preterm and full-term infants between 4 and 10 Years of age. *BMC Ophthalmol* 17:228
79. Figueras F, Gardosi J (2011) Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* 204:288-300
80. Fischer D, Schlosser RL, Kempf VAJ, Wichelhaus TA, Klingebiel T, Philippi S, Falgenhauer L, Imirzalioglu C, Dahl U, Brandt C, Reinheimer C (2019) Overcrowding in a neonatal intermediate care unit: impact on the incidence of multidrug-resistant gram-negative organisms. *BMC Infect Dis* 19:357
81. Fischer JE, Harbarth S, Agthe AG, Benn A, Ringer SA, Goldmann DA, Fanconi S (2004) Quantifying uncertainty: physicians' estimates of infection in critically ill neonates and children. *Clin Infect Dis* 38:1383-1390
82. Fischer JE (2005) Physicians' ability to diagnose sepsis in newborns and critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 6:S120-125
83. Flannery DD, Ross RK, Mukhopadhyay S, Tribble AC, Puopolo KM, Gerber JS (2018) Temporal Trends and Center Variation in Early Antibiotic Use Among Premature Infants. *JAMA Netw Open* 1:e180164
84. Flidel-Rimon O, Friedman S, Lev E, Juster-Reicher A, Amitay M, Shinwell ES (2004) Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89:F289-292
85. Flidel-Rimon O, Leibovitz E, Eventov Friedman S, Juster-Reicher A, Shinwell ES (2011) Is lumbar puncture (LP) required in every workup for suspected late-onset sepsis in neonates? *Acta Paediatr* 100:303-304
86. Folgari L, Bielicki J, Heath PT, Sharland M (2017) Antimicrobial-resistant Gram-negative infections in neonates: burden of disease and challenges in treatment. *Curr Opin Infect Dis* 30:281-288
87. Fonzo-Christe C, Guignard, B., Zaugg, C., Coehlo, A., Posfay-Barbe, K. M., Gervaix, A., Desmeules, J., Rollason, V., Combescure, C., Corbelli, R., Rimensberger, P. Pfister, R., Bonnabry, P. (2014) Impact of

- clinical decision support guidelines on therapeutic drug monitoring of gentamicin in newborns. *Ther Drug Monit* 36:656-662
88. Fortin E, Fontela PS, Manges AR, Platt RW, Buckeridge DL, Quach C (2014) Measuring antimicrobial use in hospitalized patients: a systematic review of available measures applicable to paediatrics. *J Antimicrob Chemother* 69:1447-1456
 89. Freudenhammer M HP, Haertel C (2019) Mikrobiom von Risikoneugeborenen und präventive Modifikation. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 167:411-419
 90. G-BA (2005). Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen, G-BA, ed. (Bundesanzeiger)
 91. G-BA (2017). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene: Einführung der §§ 8, 9 sowie Änderungen in den Ziffern I.2.2 und II.2.2 der Anlage 2, G-BA, ed. (Bundesanzeiger)
 92. G-BA (2018). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 136 Absatz 1 Nummer 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V, zuletzt geändert am 17.05.2018, in Kraft getreten am 01.01.2019, GBA, ed. (Bundesanzeiger)
 93. Gastmeier P, Geffers C, Schwab F, Fitzner J, Obladen M, Ruden H (2004) Development of a surveillance system for nosocomial infections: the component for neonatal intensive care units in Germany. *J Hosp Infect* 57:126-131
 94. Gastmeier P (2016). Protokoll der Surveillance von nosokomialen Infektionen, multiresistenten Erregern und Antibiotika-Anwendungen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g, Infektionen NRfSvn, ed. (www.nrz-hygiene.de), pp. 1-45
 95. Geffers C, Baerwolff S, Schwab F, Gastmeier P (2008) Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. *J Hosp Infect* 68:214-221
 96. Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, Groneberg K, Ruden H, Gastmeier P (2010) Use of central venous catheter and peripheral venous catheter as risk factors for nosocomial bloodstream infection in very-low-birth-weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:395-401
 97. Geffers C (2014) NEO-KISS - Surveillance und Epidemiologie nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen in Deutschland, Universitätsmedizin Berlin.
 98. Geffers C, Haller S, Heller G, Gortner L, Göpel W, Bühner C (2014) Nosokomiale Infektionen bei Neugeborenen - Wo stehen wir in Deutschland? *Monatsschr Kinderheilkd* 2014:385-393
 99. Geffers C (2018) Infektionsprävention bei Frühgeborenen mit NEO-KISS. *Krankenhaushygiene up2date* 2018:83-97
 100. Genzel-Boroviczény O, Jenke, A., Mihatsch, W., Schmittbecher, P. (2017). Nekrotisierende Enterokolitis (NEK) - Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung und der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie. In 024-009 (AWMF online, AWMF online), pp. 1-24
 101. Gerull R, Brauer V, Bassler D, Laubscher B, Pfister RE, Nelle M, Müller B, Gerth-Kahlert C, Adams M, Swiss Neonatal N, Follow-up G (2018) Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) and ROP treatment in Switzerland 2006-2015: a population-based analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 103:F337-F342
 102. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, Bielicki JA, Paulus S, Menson E, Riordan A, Lyall H, Patel SV, Bernatoniene J, Versporten A, Heginbotham M, Goossens H, Sharland M, members ApG (2016) Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ Open* 6:e012675
 103. Giuffrè M, Bonura, C., Geraci, D. M., Saporito, L., Catalano, R., Di Noto, S., Nociforo, F., Corsello, G., Mammina, C. (2013) Successful control of an outbreak of colonization by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing K. pneumoniae sequence type 258 in a neonatal intensive care unit, Italy. *J Hosp Infect* 85:233-236
 104. Giuffrè M, Geraci, D. M., Bonura, C., Saporito, L., Graziano, G., Insinga, V., Aleo, A., Vecchio, D., Mammina, C. (2016) The Increasing Challenge of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli: Results of a 5-Year Active Surveillance Program in a Neonatal Intensive Care Unit. *Medicine (Baltimore)* 95:e3016
 105. Gkentzi D, Dimitriou G (2019) Antimicrobial Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: An Update. *Curr Pediatr Rev* 15:47-52
 106. Gkentzi D, Kortsalioudaki C, Cailles BC, Zaoutis T, Kopsidas J, Tsolia M, Spyridis N, Sihanidou S, Sarafidis K, Heath PT, Dimitriou G, Neonatal Infection Surveillance Network in G (2019) *Epidemiology*

- of infections and antimicrobial use in Greek Neonatal Units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 104:F293-F297
107. Glikman D, Curiel N, Glatman-Freedman A, Megged O, Youngster I, Marom R, Lavie K, Smolkin T, Troitzky M, Stein M, group EOSIs (2019) Nationwide epidemiology of early-onset sepsis in Israel 2010-2015, time to re-evaluate empiric treatment. *Acta Paediatr*
 108. Goerens A, Lehnick D, Buttcher M, Daetwyler K, Fontana M, Genet P, Lura M, Morgillo D, Pilgrim S, Schwendener-Scholl K, Regamey N, Neuhaus TJ, Stocker M (2018) Neonatal Ventilator Associated Pneumonia: A Quality Improvement Initiative Focusing on Antimicrobial Stewardship. *Front Pediatr* 6:262
 109. Goldman JL, Newland JG, Price M, Yu D, Lee BR (2019) Clinical impact of an antimicrobial stewardship program on high-risk pediatric patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 40:968-973
 110. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R (2007) Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol* 27:661-671
 111. Gortner L, Bernsau U, Brand M, Hellwege HH, Hieronimi G, Jorch G, Reiter HL, Versmold H (1991) Drug utilization in very premature infants in neonatal intensive care units. *Dev Pharmacol Ther* 17:167-171
 112. Gortner L (2013) Nosocomial infections in very preterm neonates - improvements by further scientific research or discussions in talk shows? *Klin Padiatr* 225:55-56
 113. Graham PL, 3rd, Della-Latta P, Wu F, Zhou J, Saiman L (2007) The gastrointestinal tract serves as the reservoir for Gram-negative pathogens in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 26:1153-1156
 114. Gravatt LA, Pakyz AL (2013) Challenges in measuring antibiotic consumption. *Curr Infect Dis Rep* 15:559-563
 115. Gray JE, Goldmann DA (2004) Medication errors in the neonatal intensive care unit: special patients, unique issues. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89:F472-473
 116. Guembe M, Martin-Rabadan P, Cruces R, Perez Granda MJ, Bouza E (2017) Slicing silicone neonatal vascular catheter tips improves colonization detection by the roll-plate technique. *Clin Microbiol Infect* 23:410 e411-410 e413
 117. Haase R, Worlitzsch D, Schmidt F, Kulka R, Kekule AS, Korholz D (2014) Colonization and infection due to multi-resistant bacteria in neonates: a single center analysis. *Klin Padiatr* 226:8-12
 118. Haller S, Eller C, Hermes J, Kaase M, Steglich M, Radonic A, Dabrowski PW, Nitsche A, Pfeifer Y, Werner G, Wunderle W, Velasco E, Abu Sin M, Eckmanns T, Nubel U (2015) What caused the outbreak of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit, Germany 2009 to 2012? Reconstructing transmission with epidemiological analysis and whole-genome sequencing. *BMJ Open* 5:e007397
 119. Haller S, Deindl P, Cassini A, Suetens C, Zingg W, Abu Sin M, Velasco E, Weiss B, Ducomble T, Sixtensson M, Eckmanns T, Harder T (2016) Neurological sequelae of healthcare-associated sepsis in very-low-birthweight infants: Umbrella review and evidence-based outcome tree. *Euro Surveill* 21:30143
 120. Härtel C, Gille C, Orlikowsky T (2014) Kolonisation oder Infektion bei Früh- und Neugeborenen - Warum sind sie so gefährdet? *Monatsschr Kinderheilkd* 162:394-402
 121. Härtel C, Faust, K., Avenarius, S., Bohnhorst, B., Emeis, M., Gebauer, C., Groneck, P., Heitmann, F., Hoehn, T., Hubert, M., Kribs, A., Kuster, H., Laux, R., Mogel, M., Müller, D., Olbertz, D., Roll, C., Siegel, J., Stein, A., Vochem, M., Weller, U., von der Wense, A., Wieg, C., Wintgens, J., Hemmelmann, C., Simon, A., Herting, E., Göpel, W., German Neonatal Network (2012) Epidemic microclusters of blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants: experience of the German Neonatal Network. *PLoS One* 7:e38304
 122. Härtel C, Hartz, A., Bahr, L., Gille, C., Gortner, L., Simon, A., Orlikowsky, T., Müller, A., Körner, T., Henneke, P., Haase, R., Zemlin, M., Viemann, D., Gebauer, C., Thome, U., Ziegler, A., Rupp, J., Herting, E., Göpel, W., German Neonatal Network (2016) Media Stories on NICU Outbreaks Lead to an Increased Prescription Rate of Third-Line Antibiotics in the Community of Neonatal Care. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37:924-930
 123. Härtel C, Simon, A., Geffers, C., Schaper, A., Herting, E., Göpel, W., German Neonatal Network (GNN) (2013) Nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen - Umsetzung der KRINKO-Empfehlungen im Deutschen Frühgeborenenennetzwerk. *Monatsschr Kinderheilkd* 161:27-33
 124. Heinrich N, Mueller A, Bartmann P, Simon A, Bierbaum G, Engelhart S (2011) Successful management of an MRSA outbreak in a neonatal intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30:909-913
 125. Helder OK, Brug J, Looman CW, van Goudoever JB, Kornelisse RF (2010) The impact of an education program on hand hygiene compliance and nosocomial infection incidence in an urban neonatal

- intensive care unit: an intervention study with before and after comparison. *Int J Nurs Stud* 47:1245-1252
126. Hemels MA, van den Hoogen A, Verboon-Maciolek MA, Fleer A, Krediet TG (2011) Prevention of neonatal late-onset sepsis associated with the removal of percutaneously inserted central venous catheters in preterm infants. *Pediatr Crit Care Med* 12:445-448
 127. Hemels MA, van den Hoogen A, Verboon-Maciolek MA, Fleer A, Krediet TG (2012) Shortening the antibiotic course for the treatment of neonatal coagulase-negative staphylococcal sepsis: fine with three days? *Neonatology* 101:101-105
 128. Hocevar SN, Lessa FC, Gallagher L, Conover C, Gorwitz R, Iwamoto M (2014) Infection prevention practices in neonatal intensive care units reporting to the national healthcare safety network. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35:1126-1132
 129. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M (2012) Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Human Development* 88:S69-S74
 130. Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, Laughon MM, Benjamin DK, Jr., Smith PB, Best Pharmaceuticals for Children Act-Pediatric Trials N (2014) Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 31:811-821
 131. Hsu AJ, Tamma PD (2014) Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis* 58:1439-1448
 132. Hudson D, Singh G (2017) Expert Medical Decision-Making: How the Data-Frame Theory Can Explain Physician Sense-Making. *Stud Health Technol Inform* 234:167-171
 133. Hufnagel M, Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H (2018) High Rates of Prescribing Antimicrobials for Prophylaxis in Children and Neonates: Results From the Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children Point Prevalence Survey. *J Pediatric Infect Dis Soc*
 134. Hum RS, Cato K, Sheehan B, Patel S, Duchon J, DeLaMora P, Ferng YH, Graham P, Vawdrey DK, Perlman J, Larson E, Saiman L (2014) Developing clinical decision support within a commercial electronic health record system to improve antimicrobial prescribing in the neonatal ICU. *Appl Clin Inform* 5:368-387
 135. Humberg A, Hartel C, Paul P, Hanke K, Bossung V, Hartz A, Fasel L, Rausch TK, Rody A, Herting E, Gopel W, German Neonatal N (2017) Delivery mode and intraventricular hemorrhage risk in very-low-birth-weight infants: Observational data of the German Neonatal Network. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 212:144-149
 136. Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK (2016) Handshake Stewardship: A Highly Effective Rounding-based Antimicrobial Optimization Service. *Pediatr Infect Dis J* 35:1104-1110
 137. Infektionen NRfSn (2018). Änderungen im NEO-KISS Surveillance-Protokoll, NRZ, ed. (Berlin), pp. 1-3
 138. International Committee for the Classification of Retinopathy of P (2005) The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 123:991-999
 139. Janes M, Kalyn A, Pinelli J, Paes B (2000) A randomized trial comparing peripherally inserted central venous catheters and peripheral intravenous catheters in infants with very low birth weight. *J Pediatr Surg* 35:1040-1044
 140. Jardine LA, Inglis GD, Davies MW (2008) Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*:CD006179
 141. Jean-Baptiste N, Benjamin DK, Jr., Cohen-Wolkowicz M, Fowler VG, Jr., Laughon M, Clark RH, Smith PB (2011) Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32:679-686
 142. Jin YT, Duan Y, Deng XK, Lin J (2019) Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants - an updated review. *World J Clin Pediatr* 8:23-32
 143. Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1723-1729
 144. Johnson TJ, Patel AL, Jegier BJ, Engstrom JL, Meier PP (2013) Cost of morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr* 162:243-249 e241
 145. Joshi R, Kommers D, Oosterwijk L, Feijs L, Van Pul C, Andriessen P (2019) Predicting Neonatal Sepsis Using Features of Heart Rate Variability, Respiratory Characteristics and ECG-Derived Estimates of Infant Motion. *IEEE J Biomed Health Inform*
 146. Karlowicz MG, Furigay PJ, Croitoru DP, Buescher ES (2002) Central venous catheter removal versus in situ treatment in neonates with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 21:22-27
 147. Kaufman D, Fairchild KD (2004) Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 17:638-680, table of contents

148. Kiernan M (2017) Prevention is better than cure: The role of infection prevention in the control of antimicrobial resistance. *J Infect Prev* 18:275-276
149. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaityasit N, Yoon BH, Kim YM (2015) Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 213:S29-52
150. Kitano T, Takagi K, Arai I, Yasuhara H, Ebisu R, Ohgitani A, Kitagawa D, Oka M, Masuo K, Minowa H (2018) Efficacy of routine catheter tip culture in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Int* 60:423-427
151. Kitano T, Takagi K, Arai I, Yasuhara H, Ebisu R, Ohgitani A, Kitagawa D, Oka M, Masuo K, Minowa H (2019) A simple and feasible antimicrobial stewardship program in a neonatal intensive care unit of a Japanese community hospital. *J Infect Chemother*
152. Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G, Maier RF, Stocker M (2018) Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis - At the Crossroad Between Efficient Sepsis Care and Antimicrobial Stewardship. *Front Pediatr* 6:285
153. Koch-Institut R (2013) Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts: Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG. Vom RKI gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2b zu erstellende Liste über die Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 7:996-1002
154. Kock R, Wullenweber J, Horn D, Lanckohr C, Becker K, Idelevich EA (2017) Implementation of short incubation MALDI-TOF MS identification from positive blood cultures in routine diagnostics and effects on empiric antimicrobial therapy. *Antimicrob Resist Infect Control* 6:12
155. Kotloff KL, Shirley DT, Creech CB, Frey SE, Harrison CJ, Staat M, Anderson EJ, Dulkerian S, Thomsen IP, Al-Hosni M, Pahud BA, Bernstein DI, Yi J, Petrikon JE, Haberman B, Stephens K, Stephens I, Oler RE, Jr., Conrad TM (2019) Mupirocin for *Staphylococcus aureus* Decolonization of Infants in Neonatal Intensive Care Units. *Pediatrics* 143
156. Kraus-Haas M, Mielke M, Simon A (2015a) [Update on outbreaks reported from neonatal intensive care units (2010-2013): *Staphylococcus aureus*]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 58:323-338
157. Kraus-Haas M, Mielke M, Simon A (2015b) [Update on outbreaks reported from neonatal intensive care units: *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa*]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 58:308-322
158. Kreitmeyr K, von Both U, Pecar A, Borde JP, Mikolajczyk R, Huebner J (2017) Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards. *Infection* 45:493-504
159. KRINKO (2007) Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g - Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 50:1265-1303
160. KRINKO (2010) Die Kategorien in der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention – Aktualisierung der Definitionen - Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *53* 53:754-756
161. KRINKO (2011) Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung - Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts* 12. September 2011:337-339
162. KRINKO (2012a) Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 55:1311-1354
163. KRINKO (2012b) Ergänzende Empfehlung (2012) zur „Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g“ (2007). *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts*:13-15
164. KRINKO (2013a) Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen -Ergänzende Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g aus dem Jahr 2007 und 2012. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts* Nr. 42:421-433

165. KRINKO (2013b) Aspekte der mikrobiologischen Diagnostik im Rahmen der Prävention von nosokomialen Infektionen - Kommentar der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts* Nr.19:171-172
166. KRINKO (2017a) Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen - Hinweise zur Blutkulturdiagnostik. Informativer Anhang 1 zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 60:216-230
167. KRINKO (2017b) Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen : Teil 2 - Periphervenöse Verweilkanülen und arterielle Katheter - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 60:207-215
168. KRINKO (2018) Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen bei Früh- und Neugeborenen - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 61:608-626
169. Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR (2011) Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 159:720-725
170. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, Weber R (2008) Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection* 36:549-559
171. Laituri C, Arnold MA (2019) A standardized guideline for antibiotic prophylaxis in surgical neonates. *Seminars in Pediatric Surgery* 28:53-56
172. Lee BR, Goldman JL, Yu D, Myers AL, Stach LM, Hedican E, Jackson MA, Newland JG (2017a) Clinical Impact of an Antibiotic Stewardship Program at a Children's Hospital. *Infect Dis Ther* 6:103-113
173. Lee KR, Bagga B, Arnold SR (2016) Reduction of Broad-Spectrum Antimicrobial Use in a Tertiary Children's Hospital Post Antimicrobial Stewardship Program Guideline Implementation. *Pediatr Crit Care Med* 17:187-193
174. Lee PL, Lee WT, Chen HL (2017b) Ventilator-Associated Pneumonia in Low Birth Weight Neonates at a Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective Observational Study. *Pediatr Neonatol* 58:16-21
175. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, Chien LY, Sale J (2000) Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics* 106:1070-1079
176. Leistner R, Thurnagel S, Schwab F, Piening B, Gastmeier P, Geffers C (2013) The impact of staffing on central venous catheter-associated bloodstream infections in preterm neonates - results of nationwide cohort study in Germany. *Antimicrob Resist Infect Control* 2:11
177. Leistner R, Piening, B., Gastmeier, P., Geffers, C., Schwab, F. (2013) Nosocomial infections in very low birthweight infants in Germany: current data from the National Surveillance System NEO-KISS. *Klin Padiatr* 225:75-80
178. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK (2001) Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics* 107:E1
179. Leroux S, Zhao W, Betremieux P, Pladys P, Saliba E, Jacqz-Aigrain E (2015) Therapeutic guidelines for prescribing antibiotics in neonates should be evidence-based: a French national survey. *Arch Dis Child* in press
180. Leroux S, Jacqz-Aigrain E, Biran V, Lopez E, Madeleneau D, Wallon C, Zana-Taieb E, Virlovet AL, Rioualen S, Zhao W (2016) The Clinical Utility and Safety of a Model-Based Patient-Tailored Dose of Vancomycin in Neonates. *Antimicrob Agents Chemother* in press
181. Liem TB, Krediet TG, Fleer A, Egberts TC, Rademaker CM (2010) Variation in antibiotic use in neonatal intensive care units in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 65:1270-1275
182. Lindner U, Hilgendorff A, Frey G, Gortner L (2008) Drug utilisation in very preterm infants: any changes during the past decade? *Klin Padiatr* 220:238-242
183. Lindner W, Essig A, Hummler H, Reister F, von Baum H (2016) Mikrobiologisches Screening bei Frühgeborenen - Ergebnisse und Konsequenzen für das Hygienemanagement. *Monatsschr Kinderheilkd* 164:805-812
184. Litz JE, Goedicke-Fritz S, Hartel C, Zemlin M, Simon A (2019) Management of early- and late-onset sepsis: results from a survey in 80 German NICUs. *Infection*

185. Llewelyn MJ, Hand K, Hopkins S, Walker AS (2015) Antibiotic policies in acute English NHS trusts: implementation of 'Start Smart-Then Focus' and relationship with *Clostridium difficile* infection rates. *J Antimicrob Chemother* 70:1230-1235
186. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK (2015) Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: old foe, emerging threat. *Clin Infect Dis* 60:1389-1397
187. Lynn J, Baily MA, Bottrell M, Jennings B, Levine RJ, Davidoff F, Casarett D, Corrigan J, Fox E, Wynia MK, Agich GJ, O'Kane M, Speroff T, Schyve P, Batalden P, Tunis S, Berlinger N, Cronenwett L, Fitzmaurice JM, Dubler NN, James B (2007) The ethics of using quality improvement methods in health care. *Ann Intern Med* 146:666-673
188. Maier RF, Obladen M. (2017) *Neugeborenenintensivmedizin*, Vol 9 (Berlin, Heidelberg, Springer).
189. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW (1977) A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 296:1305-1309
190. Malbon K, Mohan R, Nicholl R (2006) Should a neonate with possible late onset infection always have a lumbar puncture? *Arch Dis Child* 91:75-76
191. Mammina C, Di Carlo P, Cipolla D, Giuffre M, Casuccio A, Di Gaetano V, Plano MR, D'Angelo E, Titone L, Corsello G (2007) Surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit: prominent role of cross transmission. *Am J Infect Control* 35:222-230
192. Manning ML, Septimus EJ, Ashley ESD, Cosgrove SE, Fakhri MG, Schweon SJ, Myers FE, Moody JA (2018) Antimicrobial stewardship and infection prevention-leveraging the synergy: A position paper update. *Am J Infect Control* 46:364-368
193. Manzoni P, De Luca D, Stronati M, Jacqz-Aigrain E, Ruffinazzi G, Luparia M, Tavella E, Boano E, Castagnola E, Mostert M, Farina D (2013) Prevention of Nosocomial Infections in Neonatal Intensive Care Units. *Am J Perinatol* in press
194. Maragakis LL (2010) Recognition and prevention of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 38:S345-351
195. Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM (2013) Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci. *Clin Dev Immunol* 2013:586076
196. Marra AR, de Almeida SM, Correa L, Silva M, Jr., Martino MD, Silva CV, Cal RG, Edmond MB, dos Santos OF (2009) The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am J Infect Control* 37:204-209
197. McCarthy KN, Hawke A, Dempsey EM (2018) Antimicrobial stewardship in the neonatal unit reduces antibiotic exposure. *Acta Paediatr* 107:1716-1721
198. McMullan RL, Gordon A (2018) Antibiotics at the time of removal of central venous catheter to reduce morbidity and mortality in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD012181
199. Messacar K, Parker SK, Todd JK, Dominguez SR (2017) Reply to "Integrated Stewardship Model Comprising Antimicrobial, Infection Prevention, and Diagnostic Stewardship (AID Stewardship)". *J Clin Microbiol* 55:3308
200. Meyer S, Butte M (2013) Feeding regimens and necrotising enterocolitis. Concerning the article by C. Maas et Al.: a historic cohort study on accelerated advancement of enteral feeding volumes in very premature infants [*Neonatology* 2013;103:67-73]. *Neonatology* 103:233-234
201. Meyer S, Schöndorf D, Butte M (2014) Feeding regimens in VLBW infants. *Early Hum Dev* 90:407-408
202. Mielke M, Nassauer A, Ruscher C, Eckmanns T, Abu Sin M, Werner G (2014). Bericht der Bundesregierung über nosokomiale Infektionen und Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen zur Unterrichtung des Bundestags, Koch-Institut R, ed. (Berlin, Bundesanzeiger), pp. 1-108
203. Mielke M (2018) [The role of infection prevention in the control of antimicrobial resistance : Any avoided infection contributes to the reduction of antibiotic use]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61:553-561
204. Mitha A, Foix-L'Helias L, Arnaud C, Marret S, Vieux R, Aujard Y, Thiriez G, Larroque B, Cambonie G, Burguet A, Boileau P, Roze JC, Kaminski M, Truffert P, Ancel PY (2013) Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants. *Pediatrics* 132:e372-380
205. Mukhopadhyay S, Puopolo KM (2017) Clinical and Microbiologic Characteristics of Early-onset Sepsis Among Very Low Birth Weight Infants: Opportunities for Antibiotic Stewardship. *Pediatr Infect Dis J* 36:477-481
206. Mukhopadhyay S, Wade KC, Puopolo KM (2019) Drugs for the Prevention and Treatment of Sepsis in the Newborn. *Clin Perinatol* 46:327-347
207. Müller A, Berner R, Bartmann P (2014) Nosokomiale Sepsis bei sehr kleinen Frühgeborenen - Diagnostik und Therapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 162:411-419

208. Murphy C, Nair J, Wrotniak B, Polischuk E, Islam S (2019) Antibiotic Treatments and Patient Outcomes in Necrotizing Enterocolitis. *Am J Perinatol*
209. Neu J, Walker WA (2011) Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 364:255-264
210. Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W (2010) Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 66:87-95
211. Nour I, Eldegla HE, Nasef N, Shouman B, Abdel-Hady H, Shabaan AE (2017) Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Gram-negative late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 97:52-58
212. Okascharoen C, Hui C, Cairnie J, Morris AM, Kirpalani H (2007) External validation of bedside prediction score for diagnosis of late-onset neonatal sepsis. *J Perinatol* 27:496-501
213. Padari H, Oselin K, Tasa T, Metsvaht T, Loivukene K, Lutsar I (2016) Coagulase negative staphylococcal sepsis in neonates: do we need to adapt vancomycin dose or target? *BMC Pediatr* 16:206
214. Palmero D, Di Paolo ER, Beauport L, Pannatier A, Tolsa JF (2016) A bundle with a preformatted medical order sheet and an introductory course to reduce prescription errors in neonates. *Eur J Pediatr* 175:113-119
215. Pandolfini C, Kaguelidou F, Sequi M, Jacqz-Aigrain E, Choonara I, Turner MA, Manzoni P, Bonati M (2013) Wide intra- and inter-country variability in drug use and dosage in very-low-birth-weight newborns with severe infections. *Eur J Clin Pharmacol* 69:1031-1036
216. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 92:529-534
217. Parm U, Metsvaht T, Sepp E, Ilmoja ML, Pisarev H, Pauskar M, Lutsar I (2011) Mucosal surveillance cultures in predicting Gram-negative late-onset sepsis in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect* 78:327-332
218. Patel SJ, Saiman L (2012) Principles and strategies of antimicrobial stewardship in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 36:431-436
219. Perez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, Knecht H, Artacho A, Eismann K, Otto W, Rojo D, Bargiela R, von Bergen M, Neulinger SC, Daumer C, Heinsen FA, Latorre A, Barbas C, Seifert J, dos Santos VM, Ott SJ, Ferrer M, Moya A (2013) Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut* 62:1591-1601
220. Perez-Munoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J (2017) A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* 5:48
221. Polin RA, Denson S, Brady MT (2012a) Strategies for prevention of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics* 129:e1085-1093
222. Polin RA, Denson S, Brady MT (2012b) Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics* 129:e1104-1109
223. Ponnusamy V, Venkatesh V, Clarke P (2014) Skin antisepsis in the neonate: what should we use? *Curr Opin Infect Dis* 27:244-250
224. Popoola VO, Colantuoni E, Suwantarant N, Pierce R, Carroll KC, Aucott SW, Milstone AM (2016) Active Surveillance Cultures and Decolonization to Reduce *Staphylococcus aureus* Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37:381-387
225. Porta A, Hsia Y, Doerholt K, Spyridis N, Bielicki J, Menson E, Tsoia M, Esposito S, Wong IC, Sharland M (2012) Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking. *J Antimicrob Chemother* 67:1278-1286
226. Raba AA, O'Sullivan A, Semberova J, Martin A, Miletin J (2019) Are antibiotics a risk factor for the development of necrotizing enterocolitis-case-control retrospective study. *Eur J Pediatr* 178:923-928
227. Ramasethu J, Kawakita T (2017) Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. *Semin Fetal Neonatal Med* 22:278-283
228. Ramos-Martin V, Johnson A, Livermore J, McEntee L, Goodwin J, Whalley S, Docobo-Perez F, Felton TW, Zhao W, Jacqz-Aigrain E, Sharland M, Turner MA, Hope WW (2016) Pharmacodynamics of vancomycin for CoNS infection: experimental basis for optimal use of vancomycin in neonates. *J Antimicrob Chemother* 71:992-1002
229. Ran NC, van den Hoogen A, Hemels MAC (2019) Gram-negative Late-onset Sepsis in Extremely Low Birth Weight Infants Is Emerging in The Netherlands Despite Quality Improvement Programs and Antibiotic Stewardship! *Pediatr Infect Dis J*

230. Reynolds LF, Mailman TL, McMillan DD (2012) Gentamicin in neonates at risk for sepsis - peak serum concentrations are not necessary. *Paediatr Child Health* 17:310-312
231. Romano-Bertrand S, Filleron A, Mesnage R, Lotthe A, Didelot MN, Burgel L, Jumas Bilak E, Cambonie G, Parer S (2014) *Staphylococcus aureus* in a neonatal care center: methicillin-susceptible strains should be a main concern. *Antimicrob Resist Infect Control* 3:21
232. Rooney AM, Timberlake K, Brown KA, Bansal S, Tomlinson C, Lee KS, Science M, Coburn B (2019) Each Additional Day of Antibiotics is Associated with Lower Gut Anaerobes in Neonatal Intensive Care Unit Patients. *Clin Infect Dis*
233. Saiman L (2016) Success of Targeted Strategies to Reduce Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37:388-389
234. Salama H, Abughalwa M, Taha S, Sharaf N, Mansour A (2013) Transient tachypnea of the newborn: Is empiric antimicrobial therapy needed? *J Neonatal Perinatal Med* 6:237-241
235. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ (2017) Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr* 17:105
236. Scheithauer S, Oude-Aost J, Heimann K, Haefner H, Schwanz T, Waitschies B, Kampf G, Orlikowsky T, Lemmen SW (2011) Hand hygiene in pediatric and neonatal intensive care unit patients: daily opportunities and indication- and profession-specific analyses of compliance. *Am J Infect Control* 39:732-737
237. Scheithauer S, Lemmen SW (2013) How can compliance with hand hygiene be improved in specialized areas of a university hospital? *J Hosp Infect* 83 Suppl 1:S17-22
238. Scheithauer S, Simon A (2015) Mikrobiologisches Kolonisationscreening bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. *Krankenhaushygiene up2date* 10:265-274
239. Schmeihl I, Kiszun A, Welk A, Schwanz T, Jansen B, Mildnerberger E (2019) Evaluation of microbiological screening in a neonatal intensive care unit to optimize empiric antibiotic use. *J Hosp Infect* 101:362-364
240. Schmid S, Geffers C, Wagenpfeil G, Simon A (2018) Preventive bundles to reduce catheter-associated bloodstream infections in neonatal intensive care. *GMS Hyg Infect Control* 13:Doc10
241. Schöndorf M (2019) *Retrospektives Audit im Rahmen des klinikinternen Qualitätsmanagements zu perinatalem und nosokomialen Erwerb von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen, mikrobiologischer Diagnostik und Hygienemanagement sowie antibiotischer Therapie der Early onset Sepsis bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g* (noch unveröffentlichte Dissertation), Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg.
242. Schröder C, Schwab F, Behnke M, Breier AC, Maechler F, Piening B, Dettenkofer M, Geffers C, Gastmeier P (2015) Epidemiology of healthcare associated infections in Germany: Nearly 20 years of surveillance. *Int J Med Microbiol* 305:799-806
243. Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, Duenas GV, Bennett MV, Gould JB (2015) Neonatal intensive care unit antibiotic use. *Pediatrics* 135:826-833
244. Schulz-Stubner S, Zimmer P, Leonards P, Knipp U, Michels H, Kunitz O, Thomas W (2015) [Colonization-outbreak of two clonally different strains of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 58:190-196
245. Schwab F, Geffers C, Barwolff S, Ruden H, Gastmeier P (2007) Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. *J Hosp Infect* 65:319-325
246. Schwab F, Geffers C, Piening B, Haller S, Eckmanns T, Gastmeier P (2014) How many outbreaks of nosocomial infections occur in German neonatal intensive care units annually? *Infection* 42:73-78
247. Schwab F, Zibell R, Piening B, Geffers C, Gastmeier P (2015) Mortality due to bloodstream infections and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 34:235-240
248. Seidel J, Haller S, Eckmanns T, Harder T. (2018) Routine screening for colonization by Gram-negative bacteria in neonates at intensive care units for the prediction of sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect* in press
249. Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M, Perl TM, Milstone AM (2010) Catheter duration and risk of CLA-BSI in neonates with PICCs. *Pediatrics* 125:648-653
250. Septimus EJ (2018) Antimicrobial Resistance: An Antimicrobial/Diagnostic Stewardship and Infection Prevention Approach. *Med Clin North Am* 102:819-829
251. Shah D, Sinn JK (2012) Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD007448

252. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS (2017) Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD002057
253. Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ (2017) Neonatal sepsis. *Lancet* 390:1770-1780
254. Sherman MP (2010) New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention. *Clin Perinatol* 37:565-579
255. Shipp KD, Chiang T, Karasick S, Quick K, Nguyen ST, Cantey JB (2016) Antibiotic Stewardship Challenges in a Referral Neonatal Intensive Care Unit. *Am J Perinatol* 33:518-524
256. Simon A, Tutdibi E, Gortner L (2011) Beatmungsassoziierte Pneumonie bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 159:224-232
257. Simon A, Müller A, Kaiser P, Töpfner N, Berner R, Laws H, Knorr M, Hufnagel M, Beyersdorff A, Heister P, Becker C, Liese J, Tenenbaum T (2013) The Paed IC Project – Antibiotic Stewardship and Hospital Hygiene to Prevent Infection with Resistant Pathogens. *Klinische Pädiatrie* 225:93-95
258. Simon A, Tenenbaum T (2013) Surveillance of multidrug-resistant Gram-negative pathogens in high-risk neonates--does it make a difference? *Pediatr Infect Dis J* 32:407-409
259. Simon A, Exner M (2014) Prävention nosokomialer Infektionen bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 162:403–410
260. Simon A, von Both U, Hufnagel M, Huebner J (2018) Antibiotic Stewardship in der Kinder- und Jugendmedizin. *Monatsschr Kinderheilkd* 166:48-56
261. Smith A, Saiman L, Zhou J, Della-Latta P, Jia H, Graham PL, 3rd (2010) Concordance of Gastrointestinal Tract Colonization and Subsequent Bloodstream Infections With Gram-negative Bacilli in Very Low Birth Weight Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J* 29:831-835
262. Smith PB, Cotten CM, Garges HP, Tiffany KF, Lenfestey RW, Moody MA, Li JS, Benjamin DK, Jr. (2006) A comparison of neonatal Gram-negative rod and Gram-positive cocci meningitis. *J Perinatol* 26:111-114
263. Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), Infectious Diseases Society of America (IDSA), Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) (2012) Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 33:322-327
264. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A (2016) Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clin Infect Dis* 63:1639-1644
265. Spyridis N, Syridou G, Goossens H, Versporten A, Kopsidas J, Kourlaba G, Bielicki J, Drapier N, Zaoutis T, Tsolia M, Sharland M (2016) Variation in paediatric hospital antibiotic guidelines in Europe. *Arch Dis Child* 2016:72-76
266. Srinivasan L, Harris MC, Shah SS (2012) Lumbar puncture in the neonate: challenges in decision making and interpretation. *Semin Perinatol* 36:445-453
267. Stach LM, Pallotto, E., Sandritter, T. L. (2012) Development of criteria for gentamicin monitoring in a neonatal intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 69:1319-1325
268. Starr SE (1985) Antimicrobial therapy of bacterial sepsis in the newborn infant. *J Pediatr* 106:1043-1048
269. Steffen G, Pietsch M, Kaase M, Gatermann S, Werner G, Fuchs S, Pfeifer Y, Schmitt W, Adam H, Eckmanns T, Haller S (2019) Overestimation of an Outbreak of *Enterobacter cloacae* in a Neonatal Intensive Care Unit in Germany, 2015. *Pediatr Infect Dis J* 38:631-637
270. Steinmann KE, Lehnick D, Buettcher M, Schwendener-Scholl K, Daetwyler K, Fontana M, Morgillo D, Ganassi K, O'Neill K, Genet P, Burth S, Savoia P, Terheggen U, Berger C, Stocker M (2018) Impact of Empowering Leadership on Antimicrobial Stewardship: A Single Center Study in a Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit and a Literature Review. *Front Pediatr* 6:294
271. Stichtenoth G, Demmert M, Bohnhorst B, Stein A, Ehlers S, Heitmann F, Rieger-Fackeldey E, Olbertz D, Roll C, Emeis M, Mogel M, Schiffmann H, Wieg C, Wintgens J, Herting E, Gopel W, Hartel C (2012) Major Contributors to Hospital Mortality in Very-Low-Birth-Weight Infants: Data of the Birth Year 2010 Cohort of the German Neonatal Network. *Klin Padiatr* 224:276-281
272. Stillwell T, Green M, Barbadora K, Ferrelli JG, Roberts TL, Weissman SJ, Nowalk A (2015) Outbreak of KPC-3 Producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a US Pediatric Hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc* 4:330-338
273. Strenger V, Gschliesser T, Grisold A, Zarfel G, Feierl G, Masoud L, Hoenigl M, Resch B, Muller W, Urlesberger B (2011) Orally administered colistin leads to colistin-resistant intestinal flora and fails to prevent faecal colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria in hospitalised newborns. *Int J Antimicrob Agents* 37:67-69

274. Stroustrup A, Weintraub AS, Cadet CT, Perez R, DeLorenzo E, Holzman IR (2013) Group B Streptococcus exposure and self-limited respiratory distress in late preterm and term neonates. *Neonatology* 104:210-215
275. Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, Yu Z, Newburg DS, Ward DV, Morrow AL (2014) Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals. *Microbiome* 2:36
276. Tamma PD, Girdwood SC, Gopaul R, Tekle T, Roberts AA, Harris AD, Cosgrove SE, Carroll KC (2013) The use of cefepime for treating AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 57:781-788
277. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, Avdic E, Cosgrove SE, Antibacterial Resistance Leadership G (2015) Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum beta-lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 60:1319-1325
278. Taylor HA, Pronovost PJ, Faden RR, Kass NE, Sugarman J (2010) The ethical review of health care quality improvement initiatives: findings from the field. *Issue Brief (Commonw Fund)* 95:1-12
279. Thaden JT, Ericson JE, Cross H, Bergin SP, Messina JA, Fowler VG, Jr., Benjamin DK, Jr., Clark RH, Hornik CP, Smith PB (2015) Survival Benefit of Empirical Therapy for Staphylococcus aureus Bloodstream Infections in Infants. *Pediatr Infect Dis J* 34:1175-1179
280. Thompson AM, Bizzarro MJ (2008) Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs* 68:1227-1238
281. Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW, Lee KS, Dobson S, Lee SK, Shah PS (2016) Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatr* 170:1181-1187
282. Ting JY, Roberts A, Sherlock R, Ojah C, Cieslak Z, Dunn M, Barrington K, Yoon EW, Shah PS, Canadian Neonatal Network I (2019) Duration of Initial Empirical Antibiotic Therapy and Outcomes in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 143
283. Tissieres P, Ochoda A, Dunn-Siegrist I, Drifte G, Morales M, Pfister R, Berner M, Pugin J (2012) Innate immune deficiency of extremely premature neonates can be reversed by interferon-gamma. *PLoS One* 7:e32863
284. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, Sharma R, Hudak ML, Neu J, Mai V (2013) Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One* 8:e83304
285. Tourneur E, Chassin C (2013) Neonatal immune adaptation of the gut and its role during infections. *Clin Dev Immunol* 2013:270301
286. Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ (2009) Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. *Clin Pharmacokinet* 48:71-88
287. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang MC, Fu RH, Lee CW, Huang YC (2014) Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics* 133:e322-329
288. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD (2013) Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 208:290 e291-296
289. Valcourt K, Norozian F, Lee H, Raszynski A, Torbati D, Totapally BR (2009) Drug use density in critically ill children and newborns: analysis of various methodologies. *Pediatr Crit Care Med* 10:495-499
290. van den Anker J, Allegaert K (2019) Rational Use of Antibiotics in Neonates: Still in Search of Tailored Tools. *Healthcare (Basel)* 7
291. van der Zwet WC, Kaiser AM, van Elburg RM, Berkhof J, Fetter WP, Parlevliet GA, Vandenbroucke-Grauls CM (2005) Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. *J Hosp Infect* 61:300-311
292. van Herk W, El Helou S, Janota J, Hagmann C, Klingenberg C, Staub E, Giannoni E, Tissieres P, Schlapbach LJ, van Rossum AM, Pilgrim SB, Stocker M (2016) Variation in Current Management of Term and Late-Preterm Neonates at Risk for Early-Onset Sepsis "An International Survey and Review of Guidelines". *Pediatr Infect Dis J* 35:494-500.
293. Vasudevan C, Oddie SJ, McGuire W (2016) Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD008436
294. Verbraucherschutz BdJuf (2019). "Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 14b des Gesetzes vom 6. Mai 2019 (BGBl. I S. 646) geändert worden ist", Bundesrat BmZ, ed. (Bundesgesetzblatt, Berlin, Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz), pp. 1-51

295. Verstraete EH, Blot K, Mahieu L, Vogelaers D, Blot S (2015) Prediction models for neonatal health care-associated sepsis: a meta-analysis. *Pediatrics* 135:e1002-1014
296. Verstraete EH, Mahieu L, d'Haese J, De Coen K, Boelens J, Vogelaers D, Blot S (2018) Blood culture indications in critically ill neonates: a multicenter prospective cohort study. *Eur J Pediatr* 177:1565-1572
297. Voelz A, Muller A, Gillen J, Le C, Dresbach T, Engelhart S, Exner M, Bates CJ, Simon A (2010) Outbreaks of *Serratia marcescens* in neonatal and pediatric intensive care units: Clinical aspects, risk factors and management. *Int J Hyg Environ Health* 213:79-87
298. Voigt M, Rochow N, Hesse V, Olbertz D, Schneider KT, Jorch G (2010) [Short communication about percentile values of body measures of newborn babies]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 214:24-29
299. Weintraub AS, Cadet CT, Perez R, DeLorenzo E, Holzman IR, Stroustrup A (2013) Antibiotic use in newborns with transient tachypnea of the newborn. *Neonatology* 103:235-240
300. Willis Z, de St Maurice A (2019) Strategies to improve antibiotic use in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr* 31:127-134
301. Wirtschafter DD, Padilla G, Suh O, Wan K, Trupp D, Fayard EE (2011) Antibiotic use for presumed neonatally acquired infections far exceeds that for central line-associated blood stream infections: an exploratory critique. *J Perinatol* 31:514-518
302. Wisgrill L, Zizka J, Unterasinger L, Rittenschober-Bohm J, Waldhor T, Makrathis A, Berger A (2017) Active Surveillance Cultures and Targeted Decolonization Are Associated with Reduced Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infections in VLBW Infants. *Neonatology* 112:267-273
303. Wortham JM, Hansen NI, Schrag SJ, Hale E, Van Meurs K, Sanchez PJ, Cantey JB, Faix R, Poindexter B, Goldberg R, Bizzarro M, Frantz I, Das A, Benitz WE, Shane AL, Higgins R, Stoll BJ (2016) Chorioamnionitis and Culture-Confirmed, Early-Onset Neonatal Infections. *Pediatrics* 137
304. Wynn JL, Hansen NI, Das A, Cotten CM, Goldberg RN, Sanchez PJ, Bell EF, Van Meurs KP, Carlo WA, Laptook AR, Higgins RD, Benjamin DK, Jr., Stoll BJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child H, Human Development Neonatal Research N (2013) Early sepsis does not increase the risk of late sepsis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 162:942-948 e941-943
305. Wynn JL, Polin RA (2019) A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res*
306. Yaacobi N, Bar-Meir M, Shchors I, Bromiker R (2015) A prospective controlled trial of the optimal volume for neonatal blood cultures. *Pediatr Infect Dis J* 34:351-354
307. Zemlin M, Berger A, Franz A, Gille C, Härtel C, Küster H, Müller A, Pohlandt F, Simon A, Merz W (2018). Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen, AWMF, ed. (AWMF online, AWMF), pp. 1-25
308. Zhang J, Folgori L, Hsia Y, Sharland M, Yang Y (2019) Pattern of Antimicrobial Resistance in Bloodstream Isolates From Chinese Neonates. *Pediatr Infect Dis J* 38:600-604
309. Zhao W, Lopez E, Biran V, Durrmeyer X, Fakhoury M, Jacqz-Aigrain E (2013) Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. *Arch Dis Child* 98:449-453
310. Ziegler R, Schäfer, S (2015) Das mikrobiologische Kolonisationscreening bei Neu-und Frühgeborenen - Klinischer Nutzen oder nur Kosten? *Krankenhaushygiene up2date* 10:9-23
311. Zingg W, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, Touveneau S, Pittet D (2011) Individualized catheter surveillance among neonates: a prospective, 8-year, single-center experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32:42-49
312. Zingg W, Soulake I, Baud D, Huttner B, Pfister R, Renzi G, Pittet D, Schrenzel J, Francois P (2017) Management and investigation of a *Serratia marcescens* outbreak in a neonatal unit in Switzerland - the role of hand hygiene and whole genome sequencing - R1, ARIC-D-17-00143. *Antimicrob Resist Infect Control* 6:125
313. Zweigner J, Simon A (2017) Multiresistente gramnegative Erreger in der Pädiatrie. *Pädiatrie up2date* 12:123-137

7 ERGÄNZENDE DATEN ZUR KOHORTE VOR UND NACH EINFÜHRUNG DES KOLONISATIONSSCREENINGS (KOS)

7.1 Length of Therapy (LoT)

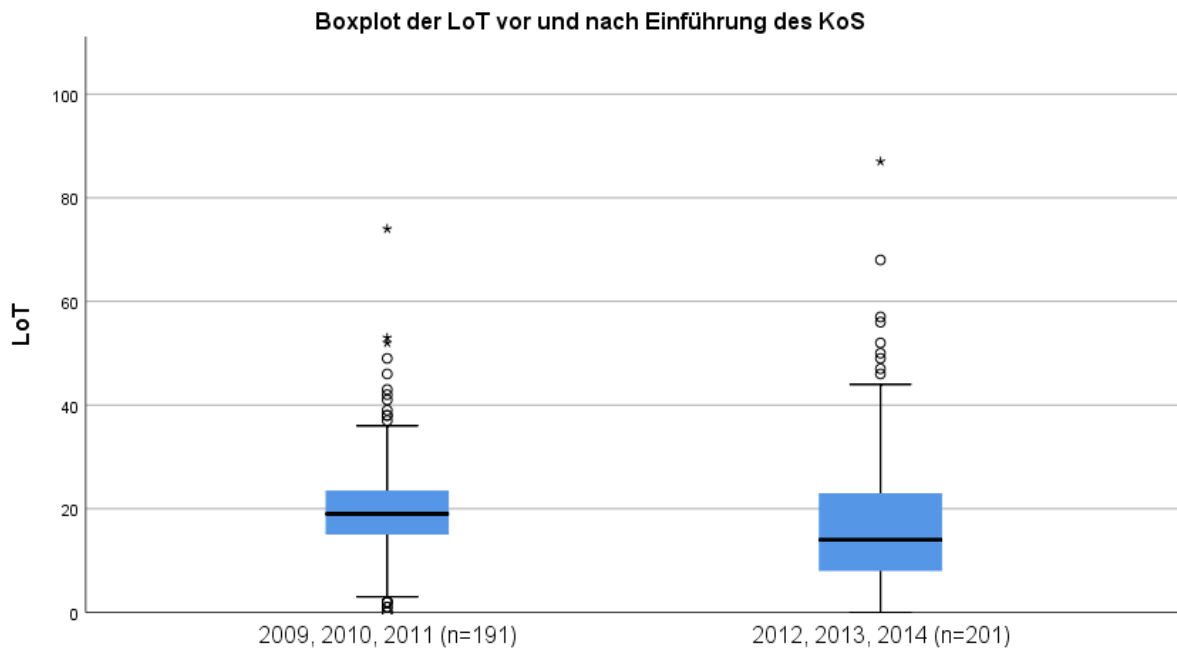


Abbildung 13: Boxplot der Length of Therapy (LoT) in der Kohorte vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings ohne Differenzierung nach Klasse des Geburtsgewichts

7.2 Geburtsgewichtsklasse 1.000-1.499 g

Tabelle 44: Sepsis, Devices und antibiotische Therapie in der Geburtsgewichtsklasse 1.000-1.499 g vor und nach Einführung des Kolonisationsscreenings

	Geburtsgewicht 1.000-1.499 g				p-Wert
	2009-2011 (n=116)		2012-2014 (n=108)		
	Median	Summe	Median	Summe	
Tage stationär	57	6742	56	6325	0,936
Tage NICU	22	2758	18	2479	0,110
Tage IMC	32	3901	37	3713	0,410
Episoden EOS	0	12	0	13	0,688
Episoden LOS	0	39	0	25	0,025
Tage CL	18	2121	17	2154	0,948
Sepsis unter CL	0	37	0	24	0,048
Tage PVK	5	735	4	640	0,490
Sepsis unter PVK	0	7	0	8	0,682
Tage Rickham	0	104	0	342	0,154
Tage VP-Shunt	0	153	0	83	0,611
Blutkulturen	0	54	0	49	0,863
Blutkulturen positiv	0	26	0	8	0,165
Tage Tubus	1	265	1	356	0,506
Tage NIV	1	316	3	632	0,004
DoT	24	3130	15	2097	<0,001
LoT	17	2133	11	1436	<0,001
Tage OP	0	16	0	27	0,041
Wechsel PICC	1	90	0	69	0,096
CL-Einsendungen	2	247	2	218	0,257
CL-Einsendungen positiv	0	25	0	23	0,567

Tabelle 45: Days of Therapy (DoT) substanzspezifisch in der Geburtsgewichtsklasse 1.000-1.499 g vor und nach Einführung des Kolonisationscreenings

	Geburtsgewicht 1.000-1.499 g				p-Wert
	2009-2011 (n=116)		2012-2014 (n=108)		
	Median	Summe	Median	Summe	
Penicillin	0	0	0	8	0,300
Piperacillin	0	0	0	23	0,142
Piperacillin/Tazobactam	0	0	0	15	0,142
Cefuroxim	0	4	0	4	0,943
Cefotaxim	0	333	0	138	0,201
Ceftazidim	0	26	0	0	0,335
Fosfomycin	0	0	0	0	1,000
Gentamicin	3	347	3	318	0,555
Teicoplanin	0	250	0	165	0,040
Vancomycin	0	0	0	0	1,00
Carbapeneme	0	309	0	160	0,009
Ciprofloxacin	0	35	0	31	0,208
Makrolide	0	357	0	212	0,192
Metronidazol	0	0	0	0	1,000
Linezolid	0	0	0	0	1,000

7.3 Kennziffern gemäß NEO-KISS-Berechnung

Tabelle 46: Sepsis-Dichte der Kohorten gemäß NEO-KISS-Berechnung

	2009-2011	2012-2014
EOS	$(32/12.118) \times 1.000 = 2,64$	$(31/15.011) \times 1.000 = 2,07$
LOS	$(77/12.118) \times 1.000 = 6,35$	$(95/15.011) \times 1.000 = 6,33$

Tabelle 47: Device-Anwendungsrate der Kohorten gemäß NEO-KISS-Berechnung

	2009-2011	2012-2014
CL	$(3.706/12.118) \times 1.00 = 30,58$	$(4.529/15.011) \times 100 = 30,17$
PVK	$(1.663/12.118) \times 100 = 13,72$	$(2.131/15.011) \times 100 = 14,20$
Rickham-Reservoir	$(571/12.118) \times 100 = 4,71$	$(1.050/15.011) \times 100 = 6,99$
VP-Shunt	$(447/12.118) \times 100 = 3,69$	$(552/15.011) \times 100 = 3,68$
Endotrachealtubus	$(828/12.118) \times 100 = 6,83$	$(1.195/15.011) \times 100 = 7,96$
NIV	$(1.148/12.118) \times 100 = 9,47$	$(2.656/15.011) \times 100 = 17,69$

Tabelle 48: Device-assoziierte Infektionsrate der Kohorten gemäß NEO-KISS-Berechnung

	2009-2011	2012-2014
CL-assoziierte Sepsis	$(68/3.706) \times 1.000 = 18,35$	$(70/4.529) \times 1.000 = 15,46$
PVK-assoziierte Sepsis	$(16/1.663) \times 1.000 = 9,62$	$(33/2.131) \times 1.000 = 15,49$

7.4 Antibiotika-Anwendungsdichte gemäß NEO-KISS-Berechnung

Tabelle 49: Antibiotika-Anwendungsdichte der Kohorten gemäß NEO-KISS-Berechnung

	2009-2011	2012-2014
Gesamt	$(3.820/12.118) \times 100 = 31,52$	$(3.531/15.011) = 23,52$
Penicillin	$(12/12.118) \times 100 = 0,1$	$(19/15.011) \times 100 = 0,13$
Ampicillin	$(11/12.118) = 0,091$	0
Ampicillin/Sulbactam	0	$(2.008/15.011) \times 100 = 13,38$
Mezlocillin	$(2.398/12.118) \times 100 = 19,79$	$(136/15.011) \times 100 = 0,91$
Piperacillin	0	$(23/15.011) \times 100 = 0,15$
Piperacillin/Tazobactam	0	$(15/15.011) \times 100 = 0,1$
Cefuroxim	$(6/12.118) \times 100 = 0,05$	$(95/15.011) \times 100 = 0,63$
Cefotaxim	$(627/12.118) \times 100 = 5,17$	$(275/15.011) \times 100 = 1,83$
Ceftazidim	$(26/12.118) \times 100 = 0,3$	$(6/15.011) \times 100 = 0,04$
Fosfomycin	$(3/12.118) \times 100 = 0,02$	0
Gentamicin	$(620/12.118) \times 100 = 5,12$	$(634/15.011) \times 100 = 4,22$
Teicoplanin	$(524/12.118) \times 100 = 4,32$	$(692/15.011) \times 100 = 4,61$
Vancomycin	0	$(16/15.011) \times 100 = 0,11$
Carbapeneme	$(756/12.118) \times 100 = 6,24$	$(654/15.011) \times 100 = 4,36$
Ciprofloxacin	$(71/12.118) \times 100 = 0,59$	$(32/15.011) \times 100 = 0,21$
Makrolide	$(543/12.118) \times 100 = 4,48$	$(561/15.011) \times 100 = 3,74$
Metronidazol	$(7/12.118) \times 100 = 0,06$	$(8/15.011) \times 100 = 0,05$
Linezolid	0	$(7/15.011) \times 100 = 0,05$

7.5 Antibiotika-Verbrauch in g und g/100 Patiententage

Tabelle 50: Antibiotika-Verbrauch der Kohorten in g und g/100 Patiententage

Substanz	2009-2011		2012-2014	
	g	g/100 Tage	g	g/100 Tage
Ampicillin	3	$(3/12.118) \times 100 = 0,02$	0	0
Ampicillin/Sulbactam	0	0	150,75	$(150,75/15.011) \times 100 = 1,0$
Mezlocillin	377,1	$(377,1/12.118) \times 100 = 3,11$	19,17	$(19,17/15.011) \times 100 = 0,13$
Piperacillin	0	0	1,95	$(1,95/15.011) \times 100 = 0,01$
Piperacillin/Sulbactam	0	0	3,21	$(3,21/15.011) \times 100 = 0,02$
Cefuroxim	0,93	$(0,93/12.118) \times 100 = 0,008$	10,89	$(10,89/15.011) \times 100 = 0,073$
Cefotaxim	75,39	$(75,39/12.118) \times 100 = 0,622$	38,65	$(38,65/15.011) \times 100 = 0,26$
Ceftazidim	5,94	$(5,94/12.118) \times 100 = 0,05$	0,38	$(0,38/15.011) \times 100 = 0,003$
Fosfomycin	0,6	$(0,6/12.118) \times 100 = 0,005$	0	0
Gentamicin	3,44	$(3,44/12.118) \times 100 = 0,028$	3,33	$(3,33/15.011) \times 100 = 0,022$
Teicoplanin	5,71	$(5,71/12.118) \times 100 = 0,047$	7,22	$(7,22/15.011) \times 100 = 0,048$
Vancomycin	0	0	0,16	$(0,16/15.011) \times 100 = 0,001$

Tabelle 51: Antibiotika-Verbrauch der Kohorten in g und g/100 Patiententage (Fortsetzung)

Substanz	2009-2011		2012-2014	
	g	g/100 Tage	g	g/100 Tage
Imipenem	43,65	$(43,65/12.118) \times 100 = 0,36$	13,69	$(13,69/15.011) \times 100 = 0,09$
Meropenem	0	0	27,52	$(27,52/15.011) \times 100 = 0,18$
Ciprofloxacin	0,73	$(0,73/12.118) \times 100 = 0,006$	0,52	$(0,52/15.011) \times 100 = 0,003$
Erythromycin	20,32	$(20,32/12.118) \times 100 = 0,17$	11,55	$(11,55/15.011) \times 100 = 0,077$
Clarithromycin	0	0	2,43	$(2,43/15.011) \times 100 = 0,016$
Metronidazol	0,22	$(0,22/12.118) \times 100 = 0,002$	0,42	$(0,42/15.011) \times 100 = 0,003$
Linezolid	0	0	0,18	$(0,18/15.011) \times 100 = 0,001$

(DGPI, 2019)

Tabelle 52: Verbrauch von Penicillin in den Kohorten in IE und IE/100 Patiententage

Penicillin	IE	IE/100 Tage	IE	IE/100 Tage
	18.350.000	$(18.350.000/12.118) \times 100 = 151.427,63$	1.565.000	$(1.565.000/15.011) \times 100 = 10.425,69$

8 PUBLIKATIONEN

Schöndorf D, Simon A, Wagenpfeil G, Gärtner B, Takacz Z, Geipel M, Zemlin M, Schöndorf M, Meyer S

Colonization Screening for Multidrug-resistant Gram-negative Pathogens does not increase the Use of Third-line Antibiotics in a Cohort of Very Low Birth Weight Infants
(in Vorbereitung)

Poster

Schöndorf M, Simon A, Gärtner B, Takacz Z, Meyer S, Zemlin M, **Schöndorf D**

Prävalenz von *Ureaplasma urealyticum* und *Mycoplasma hominis*, perinatale Transmissionsrate sowie Makrolidanwendung in einer Kohorte sehr kleiner Frühgeborener (VLBW) der Jahrgänge 2009 bis 2014 – Daten aus Homburg/Saar

14. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (KIT) mit 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI), Gürzenich Köln 2018

Schöndorf M, Meyer S, Geipel M, Simon A, Gärtner B, Takacz Z, Gortner L, Zemlin M, **Schöndorf D**

Kolonisationsscreening und Antibiotikaverbrauch bei VLBW der Jahrgänge 2009-2014 – Daten aus Homburg/Saar

43. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) und 25. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Dresden 2017

9 DANKSAGUNG

Ich danke der Studiengruppe am UKS, deren umfassende Unterstützung die Voraussetzung dieser Arbeit war.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Sascha Meyer in seiner Eigenschaft als Doktorvater und Herrn Prof. Dr. med. Arne Simon in seiner Eigenschaft als Initiator der vorliegenden Untersuchung. Ihre stets konstruktive Kritik, unermüdliche Diskussionsbereitschaft und leichte Erreichbarkeit prägten die Zusammenarbeit.

Ich danke Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil für ihre intensive und stets zeitnahe Beratung bei den statistischen Untersuchungen.

Herrn Dipl.-Inf. Holger Nunold danke ich für seine Hilfe zur Ausschöpfung der Funktionalität des Klinikinformationssystems.

Ich danke meiner Schwester Frau Dipl.-Psych. Isabel Schöndorf für die kritische Durchsicht der Arbeit.

Danken möchte ich außerdem Frau Cornelia Schäfer und Frau Julia Heid für die Möglichkeit der intensiven Einsichtnahme ins Krankenblattarchiv.

Mein besonderer abschließender Dank gilt meiner Tochter Fiona Eleonore, die, auch wenn ich zuhause in Homburg anwesend war, oft auf meine Aufmerksamkeit verzichten musste; meiner Frau Marika für unsere Zusammenarbeit und ihre nie endende Unterstützung; meinen Eltern Angela und Franz Josef Schöndorf und meinen Schwiegereltern Hildegard und Gustav Grünewald für ihre Hilfe bei der Organisation unseres durch die Distanz unserer Dienstorte und den Aufwand zweier Promotionen geprägten Familienlebens.

10 LEBENSLAUF

- zur elektronischen Veröffentlichung entfernt -