

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des
Universitätsklinikums Halle (Saale)

(Direktor: Prof. Dr. med. D. Körholz)

**Bedeutung mikrobiologischer Routineabstriche für die
neonatale Sepsis bei Frühgeborenen unter der 32.
Schwangerschaftswoche**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg

von Paula Voigt

geboren am 22.08.1980 in Frankfurt am Main

Betreuer: Prof. Dr. med. Körholz

Gutachter: Prof. Dr. med. Körholz

Prof. Dr. med. Thome

Prof. Dr. Borneff-Lipp

Eröffnungsdatum: 11.09.2012

Verteidigungsdatum: 29.04.2013

Referat

In den Industrieländern beträgt die Frühgeborenenrate 5-11%, mit steigender Tendenz. In den letzten Jahrzehnten wurden große Fortschritte gemacht, die Mortalität und Morbidität Frühgeborener zu verbessern, wie z.B. durch die pränatale Lungenreifung mittels Kortikosteroiden und die Surfactant-Therapie. Leider steigt jedoch die Zahl der Frühgeborenentodesfälle durch Infektionen. Die Diagnostik diesbezüglich stellt aufgrund der Variabilität der Symptomatik weiterhin eine Herausforderung dar. Auf vielen neonatologischen Intensivstationen werden in diesem Rahmen routinemäßig Haut-/Schleimhautabstriche abgenommen. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation des mikrobiologischen Screenings Frühgeborener < 32 SSW auf der neonatologischen Intensivstation. Von besonderem Interesse war dabei, ob durch das Screening Sepsisepisoden vorhergesagt oder verhindert werden können. In diesem Rahmen wurden die Daten der zwischen 1999 und 2005 aufgenommenen Frühgeborenen retrospektiv erhoben. In Abhängigkeit davon, ob ein Screening in Form von postnatal und dann wöchentlich entnommenen Haut-/Schleimhautabstrichen durchgeführt wurde oder nicht, erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen. Es konnte eine Korrelation zwischen dem Nachweis positiver Abstriche (*Staphylokokkus epidermidis*) und dem Auftreten einer Sepsis aufgezeigt werden. Um die Aussagekraft der Haut-/Schleimhautabstriche zur Vorhersage einer Sepsisepisode zu ermitteln, wurden Sensitivität und Spezifität der Abstriche berechnet. Insgesamt ergaben sich für die am ersten Lebenstag abgenommenen Abstriche eine Sensitivität von 0,41 und eine Spezifität von 0,49. Die im Verlauf abgenommenen Abstriche wiesen eine vergleichsweise hohe Sensitivität (0,94), bei niedriger Spezifität (0,10) auf. Die Patientengruppen wurden hinsichtlich des klinischen Outcomes verglichen. Es konnte weder eine statistisch signifikante Senkung der Sepsisrate noch der Mortalität durch die Einführung des mikrobiologischen Screenings nachgewiesen werden. Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse, dass das mikrobiologische Screening bei Frühgeborenen keine geeignete Methode zur Vorhersage einer Sepsis darstellt und das Outcome der Frühgeborenen nicht positiv beeinflusst.

Voigt, Paula: Untersuchung zur Bedeutung mikrobiologischer Routineabstriche für die neonatale Sepsis bei Frühgeborenen unter der 32. Schwangerschaftswoche.
Halle, Univ., Med. Fak., Diss. 38 Seiten, 2012

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Risikofaktoren der Sepsis beim Frühgeborenen	1
1.2	Klinisches Bild der Sepsis beim Neugeborenen	3
1.3	Bedeutung von Routinehautabstrichen für die Behandlung der neonatalen Sepsis	5
1.4	Fragestellung	7
2.	Material und Methodik	8
2.1	Patientencharakteristik	8
2.2	Datenerhebung	9
2.3	Sepsiskriterien beim Neugeborenen	10
2.4	Antibiotische Therapie	10
2.5	Mikrobiologische Routinediagnostik	10
2.6	Sensitivität und Spezifität	11
2.7	Statistische Auswertung	12
3	Ergebnisse	14
3.1	Vergleich Kontrollgruppe/Untersuchungsgruppe hinsichtlich Risikoprofil, Sepsisinzenz, Antibiotikatherapie und Mortalität	14
3.2	Bedeutung der Hautbesiedlung für die Entwicklung einer Sepsis	17
3.3	Korrelation der Erreger zwischen Abstrichen und Blutkultur beim Vorliegen einer Sepsis	18
4	Diskussion	23
4.1	Sepsisinzenz	23
4.2	Sensitivität und Spezifität von Hautabstrichen im Hinblick auf die Entwicklung einer Sepsis	25

4.3	Zusammenfassung	29
5	Literaturverzeichnis	31
6	Thesen	38

Abkürzungsverzeichnis

APGAR	Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BK	Blutkultur
CRP	C-reaktives Protein
E. coli	Escherichia coli
ELBW	Extremely low birth weight infant
EOS	Early-onset Sepsis
FG	Frühgeborene(s)
GBS	Streptokokken der Serogruppe B
GG	Geburtsgewicht
IL-6/8	Interleukin 6/8
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
LBW	Low birth weight infant
LOS	Late-onset Sepsis
n	Anzahl
Neo-KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	Very low birth weight infant

1 Einleitung

1.1 Risikofaktoren der Sepsis beim Frühgeborenen

Als Frühgeborene (FG) werden Kinder bezeichnet, bei denen das Gestationsalter bei Geburt weniger als 37 vollendete Schwangerschaftswochen (SSW) (< 259 Tage) beträgt. Abhängig vom Geburtsgewicht (GG) wird des Weiteren unterschieden in:

- 1) < 2500 g: untergewichtige Neugeborene (LBW, low birth weight)
- 2) 1000-1499 g: sehr untergewichtige Neugeborene (VLBW, very low birth weight)
- 3) < 1000 g: extrem untergewichtige Neugeborene (ELBW, extremely low birth weight)

In den Industrieländern beträgt die Frühgeborenenrate 5-11%, mit steigender Tendenz seit den frühen 80er Jahren (Wen et al., 1997). 75% der neonatalen Mortalität betrifft Frühgeborene. In den letzten Jahrzehnten wurden große Fortschritte gemacht, die Mortalität und Morbidität sehr unreifer Frühgeborener zu verbessern, wie z.B. die pränatale Lungenreifung mittels Kortikosteroiden und die Surfactant-Therapie (Wen et al., 1997).

Jedoch bleibt die Sterblichkeit Frühgeborener bedeutend höher als die Reifgeborener, wobei kongenitale Anomalitäten und extreme Unreife als Todesursachen in den letzten 10 Jahren abgenommen haben, die Zahl der Frühgeborenentodesfälle durch Infektionen jedoch steigend war (Wong et al., 2008; Berrington et al., 2012).

Ursächlich für die steigende Rate an Infektionen bei Frühgeborenen ist unter anderem die bereits erwähnte verbesserte Überlebenschance sehr untergewichtiger Neugeborener (VLBW). Durch die damit verbundene Notwendigkeit eines invasiven Monitorings und therapeutischer Maßnahmen zur Lebenserhaltung werden Erregereintrittspforten geschaffen, die die Entstehung einer Sepsis begünstigen (Adams-Chapman und Stoll, 2002). So haben Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht ein signifikant höheres Risiko an einer Infektion zu erkranken als Kinder mit höherem Geburtsgewicht. (Bartels et al., 2007; Ya-Chun et al., 2002; Drews et al., 1995).

Die hohe Frequenz von Infektionen bei Frühgeborenen wird neben exogenen Risikofaktoren auch durch die gesteigerte Anfälligkeit des Frühgeborenen an sich begünstigt. Die Unreife der humoralen und zellvermittelten spezifischen Immunität spielt eine wesentliche Rolle bei der erhöhten Infektanfälligkeit Neugeborener und insbesondere Frühgeborener. Im Bereich der angeborenen Immunität besteht eine verminderte Barrierefunktion von Haut und Schleimhäuten (McElroy und Weitkamp, 2012; Narendran et al., 2010). Insbesondere das unreife Darmepithel bietet durch erhöhte Permeabilität keine ausreichende Barrierefunktion und durch verminderte Sekretion von antimikrobiellen Substanzen keine ausreichend aktive Immunabwehr. Phagozyten und Faktoren des Komplementsystems sind im Vergleich zum Erwachsenen in Anzahl und Funktion herabgesetzt (Drew und Arroyave, 1980), so dass es unter anderem zu einer mangelnden Opsonierung von Pathogenen mit Antikörpern kommt (Jorch und Hübler, 2010). Unreife Expressionsmuster und genetischer Polymorphismen von Toll-like-Rezeptoren scheinen eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese von Infektionen bei Frühgeborenen zu spielen, sind jedoch zurzeit noch Gegenstand von Studien (Hye Sun Yoon, 2010; Flier und Krediet, 2007). Hinsichtlich der erworbenen Immunität ergibt sich die herabgesetzte Funktion vor allem durch die quantitativ und qualitativ eingeschränkte Antikörperproduktion (Jorch und Hübler, 2010).

Zu den exogenen Risikofaktoren zählen insbesondere die oben beschriebenen invasiven Prozeduren (z.B. intravaskuläre Katheter, parenterale Ernährung) (Saiman S, 2006; Clark et al., 2004), die Beatmung von Frühgeborenen (Jiang et al., 2004; Fanaroff et al., 1998; Makhoul, 2002) und die teils lange Verweildauer im Krankenhaus (Stoll et al., 1996). Durch unkritischen Umgang mit antimikrobieller Therapie können zudem Erregerresistenzen geschaffen werden (Clark et al., 2004). Werden beispielsweise Cephalosporine der dritten Generation routinemäßig auf Intensivstationen eingesetzt, führt dies bereits nach einigen Wochen zum Auftreten cephalosporinresistenter Bakterienstämme auf den entsprechenden Stationen (de Man et al., 2000). Da Infektionen mit multiresistenten Keimen eine effiziente Therapie erschweren, kann auch hier die Entstehung einer Sepsis begünstigt werden.

1.2 Klinisches Bild der Sepsis beim Neugeborenen

Nach Bone et al. ist die Sepsis definiert als „eine Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion“ (Bone et al., 1998).

Die Inzidenz der neonatalen Sepsis variiert erheblich mit 1-2 Fällen pro 1000 Lebendgeborenen in den USA (Baltimore et al., 2001) und bis zu 37 Fällen pro 1000 Lebendgeborener in Indien (Chacko und Sohi, 2005). Frühgeborene und Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht sind am häufigsten betroffen. Die wichtigsten klinischen Zeichen sind Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($< 36,5^{\circ}\text{C}$), Bradykardie, Lethargie, Zyanose, und Apnoe (Jiang et al., 2004).

Die early-onset Sepsis (EOS) wird während der perinatalen Periode erworben und manifestiert sich innerhalb der ersten 24-72 h postnatal (Afroza, 2006; Stoll et al., 1996). Sie tritt seltener auf als die late-onset Sepsis (LOS) ist jedoch mit einer höheren Mortalität (30% bis zu 40%) verbunden (Jiang et al., 2004; Stoll und Hansen, 2003; McGuire et al., 2004). Klinisch präsentiert sich die early-onset Sepsis insbesondere mit progredienten Atemstörungen (Apnoeanfälle, Stöhnen, Einziehungen) (Maier und Obladen, 2011). Hypothermie oder Fieber, Hyperexzitabilität oder Schläffheit, Trinkschwäche, Tachykardie oder herabgesetzte periphere Perfusion können ebenfalls Ausdruck einer sich manifestierenden early-onset Sepsis sein (McGuire et al., 2004).

In der Gruppe der VLBW erkrankten bis zu 1,5% der Kinder an einer early-onset Sepsis (Stoll et al., 2002). Da die verursachenden Keime meist während der perinatalen Periode vertikal von Mutter zu Fetus übertragen werden, ist die early-onset Sepsis häufig mit geburtshilflichen Komplikation wie vorzeitigem Blasensprung, peripartalem Fieber, Frühgeburt und gynäkologischen Infektionen assoziiert (Jiang et al., 2004; Bevilacqua et al., 2005). Weiterhin stellt die Besiedlung des mütterlichen Anogenitalbereiches mit Streptokokken der Gruppe B nach Lancefield (GBS), von der 10% bis 30% in der Regel symptomlose schwangere Frauen betroffen sind, einen wesentlichen Risikofaktor der early-onset Sepsis dar. Dies erklärt, dass das Keimspektrum der early-onset Sepsis bis vor einigen Jahren von GBS dominiert wurde.

Aus diesem Grund wurde 1992 eine GBS-Infektionsprophylaxe eingeführt, die seitdem mehrfach überarbeitet wurde und die nun bei Nachweis einer GBS-Besiedlung zwischen der vollendeten 35. und der vollendeten 37. SSW oder unbekanntem GBS-Status und Vorliegen eines Risikofaktors (drohende Frühgeburt, mütterliches Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ unter der Geburt, Blasensprung > 18 Stunden) eine subpartale Antibiotikaprophylaxe mit Penicillin G vorsieht (Martius et al., 2010; CDC, 2010). Seitdem konnte eine signifikante Reduktion, sowohl der Inzidenz, als auch der Mortalität von GBS-early-onset Septitiden beobachtet werden. Gleichzeitig wurde jedoch ein Wandel im Erregerspektrum mit einer signifikanten Zunahme der Infektionen durch gramnegative Erreger, insbesondere *Escherichia coli* (*E. coli*), nachgewiesen (Velaphi et al., 2003; Stoll und Hansen, 2003). Besorgniserregend war dabei die gesteigerte Virulenz gramnegativer Erreger, sowie das zunehmende Auftreten Ampicillin-resistenter *E. coli* Stämme, das mit der subpartalen Antibiotikaprophylaxe assoziiert ist. Dies führt zu einer gesteigerten Todesrate in der Gruppe der gramnegativen Infektionen (Schuchat et al., 2000; Stoll et al., 2002; Stoll und Hansen, 2003; Bizzarro et al., 2008). Eine 2011 ebenfalls von Stoll und Hansen veröffentlichte Studie, die zwischen 2006 und 2009 geborene Kinder hinsichtlich der early-onset Sepsis untersuchte, ergab dagegen keine weitere Zunahme der early-onset Infektionen durch gramnegative Erreger. Eine statistisch signifikant erhöhte Mortalität bei Infektionen durch gramnegative Erreger gegenüber Infektionen durch GBS konnte hier nicht nachgewiesen werden (Stoll et al., 2011). Auch andere Studien ergaben keine gesteigerte Rate an gramnegativen Infektionen bei Einsatz der subpartalen Antibiotikaprophylaxe (Schrag et al., 2006). In jedem Fall ist ein weiteres Monitoring der Erreger und ihrer Resistenzlage unerlässlich, da es sich dabei um ein dynamisches Geschehen handelt.

Die late-onset Sepsis tritt jenseits von 72 h nach Geburt auf. Die Inzidenz für Neugeborene ist bei bis zu 3% anzusetzen (Isaacs, 1996), in der Gruppe der VLBW wird sie mit 15 - 25% angegeben (Fanaroff et al., 1998; Stoll et al., 1996). Sie ist mit einer Mortalität von 11% behaftet und seltener mit geburtshilflichen Komplikationen assoziiert als early-onset Septitiden. In den vergangenen Jahren wurde eine Zunahme des Auftretens von late-onset Septitiden beobachtet. Die verursachenden Keime können vertikal von Mutter zu Fetus übertragen werden, häufiger ist jedoch die

horizontale Transmission durch postnatalen menschlichen Kontakt, oder Kontakt mit kontaminierten Materialien. Die late-onset Sepsis ist mit einer höheren Rate an Beatmung, intravaskulären Kathetern und parenteraler Ernährung vergesellschaftet. Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) sind die hauptverursachenden Keime, verantwortlich für > 50% der Septitiden (Jiang et al., 2004; Rubin et al., 2002; Bizzarro et al., 2005). Jedoch wurde in neueren Studien auch eine Zunahme der durch E. coli verursachten Infektionen beobachtet (Bizzarro et al., 2008). Das Risiko an einer late-onset Sepsis zu erkranken steigt umgekehrt proportional zu Geburtsgewicht und Gestationsalter (Stoll und Hansen, 2003).

Zu den klinischen Zeichen einer late-onset Infektion gehören zunehmende Apnoephasen, steigende Beatmungsdrücke, ein geblähtes Abdomen und Hypotonie bzw. Kreislaufdekompensationszeichen wie Blässe und eine verlängerte (> 2 Sekunden) Rekapillarierungszeit. Laborchemische Infektionsparameter sind C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6 und -8 (IL-6/8) und Procalcitonin. Weiterhin hinweisend auf eine Infektion sind u.a. eine abnorme Leukozytenzahl (Leukozytose, häufiger Leukopenie), metabolische Azidose und Hyper- oder Hypoglykämie (McGuire et al., 2004).

1.3 Bedeutung von Routinehautabstrichen für die Behandlung der neonatalen Sepsis

Da die Zeichen einer Neugeborenenensepsis mitunter sehr diskret sein können, die Infektion aber ggf. innerhalb kürzester Zeit foudroyant fortschreiten kann, ist der frühzeitige Beginn einer antimikrobiellen Therapie entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung der neonatalen Sepsis (Stopfkuchen et al., 1995).

Entsprechend den hauptverursachenden Keimen von Septitiden beim Frühgeborenen wird als initiale empirische Antibiotikatherapie eine Kombination gewählt werden, die sowohl grampositive Kokken (GBS, Enterokokken) als auch gramnegative Enterobakterien (E. coli, Klebsiellen) abdeckt. Empfohlen wird eine Kombination aus Aminopenicillinen (z.B. Ampicillin) und Aminoglykosiden (z.B. Gentamycin). Speziell bei Gentamycin sind auf Grund der Ototoxizität Spiegelkontrollen unumgänglich. Bei besonders schweren Verläufen kann es notwendig sein, die Therapie um ein

Cephalosporin der 3. Generation (z.B. Cefotaxim) zu ergänzen. Bei Verdacht auf Staphylokokken sollten Reserveantibiotika, insbesondere Glykopeptide (z.B. Vancomycin), bei Verdacht auf gramnegative Problemkeime Carbapeneme (z.B. Meropenem) zum Einsatz kommen (Jorch und Hübler, 2010).

Insbesondere für die Behandlung der late-onset Sepsis sollte die empirisch gewählte Antibiotikakombination und die Anpassung der initialen Therapie die jeweilige Resistenzlage der entsprechenden Klinik bzw. Station und die individuelle Risikosituation der Schwangeren berücksichtigen. So führt z.B. der routinemäßige Einsatz von Cephalosporinen der 3. Generation auf Intensivstationen zur Bildung resistenter Keime, ebenso korreliert eine Ampicillinbehandlung der Mutter unter der Geburt mit dem gehäuften Auftreten ampicillinresistenter *E. coli*-Stämme beim Neugeborenen (Jorch und Hübler, 2010; Brömme et al., 2003).

Auf vielen neonatologischen Intensivstationen werden neben der Blutkultur (BK) auch Körperflüssigkeiten (Trachealsekret, Magenaspirat) und Haut- bzw. Schleimhautabstriche von Frühgeborenen routinemäßig, d.h. auch ohne Infektionsverdacht, mikrobiologisch untersucht. Dabei ist das Ziel, potentiell pathogene Erreger zu identifizieren und die o.g. Anpassung frühzeitig initiieren zu können. Es bestand lange Uneinigkeit hinsichtlich des Nutzens solcher Hautabstriche als Screeningmethode für die neonatale Sepsis. Hintergrund ist, dass Neugeborene in neonatologischen Intensivstationen nach wenigen Tagen mit einer stationsspezifischen Flora besiedelt sind, die das Keimspektrum der jeweiligen Umgebung widerspiegelt. Die Übertragung erfolgt vorwiegend über die Hände des Personals (Goldmann, 1981). In vielen Einheiten werden daher auch ohne Infektionsverdacht routinemäßig mikrobiologische Kulturen von Körperoberflächen (Rachen, Haut, Nabel, Anus, Trachealsekret) vorgenommen, nachdem in frühen Publikationen über gramnegative Ausbrüche berichtet worden war (Adler et al., 1970; Hable et al., 1972). Zahlreiche Studien ergaben dabei weder eine ausreichende Sensitivität, Spezifität noch einen positiv prädiktiven Wert routinemäßiger mikrobiologischer Abstriche von Körperoberflächen zur Vorhersage der Ätiologie einer Infektion (Evans et al., 1988; Puri et al., 1995). Allerdings konnte in früheren Studien eine positive Korrelation zwischen nasopharyngealer oder endotrachealer Kolonisation mit potentiell pathogenen Erregern

und dem Auftreten der late-onset Sepsis nachgewiesen werden (Sprunt et al., 1978; Harris et al., 1976). Jedoch konnten Dobson et al. zeigen, dass die Reduktion von sechs auf nur zwei routinemäßig entnommene Hautabstriche auf einer neonatologischen Intensivstation keinen Einfluss auf die Sepsisinzidenz hatte. Weiterhin wurde weder die Wahl der antibiotischen Therapie bei late-onset Sepsis noch die Dauer der antibiotischen Therapie bei Verdacht auf eine neonatale Infektion positiv oder negativ durch die Abstrichergebnisse beeinflusst (Dobson et al., 1992). Somit war lange Zeit die Bedeutung dieser Routineabstriche hinsichtlich der Detektion und des therapeutischen Regimes der neonatalen Sepsis unklar. Einige in den letzten Jahren durchgeführte Studien ergaben, dass bestimmte, den Gastrointestinaltrakt Frühgeborener besiedelnde gramnegative Erreger später als Erreger einer systemischen Infektion in der Blutkultur nachgewiesen werden können (Smith et al., 2010; Graham et al., 2007). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass es auf neonatologischen Intensivstationen durch Transmission zur nosokomialen Besiedlung Frühgeborener mit multiresistenten Erregern kommt (Mammina et al., 2007; Bizzarro und Gallagher, 2007), die als Voraussetzung für eine spätere systemische Infektion gilt. Entsprechend dieser und anderer Studienergebnisse wurden im Januar 2012 die Empfehlungen zu mikrobiologischen Screening-Untersuchungen intensivmedizinisch betreuter Frühgeborener neu bewertet. Sie umfassen jetzt ein wöchentliches Screening von Nasopharynx (Rachenabstrich) und Gastrointestinaltrakt (Analabstrich) (KRINKO, 2012). Ziel ist dabei, im Falle einer systemischen Infektion die Multiresistenz der besiedelnden Erreger bei der Wahl der antibiotischen Therapie berücksichtigen zu können, sowie die frühzeitige Erkennung und Vermeidung der Verbreitung multiresistenter Keime unter Frühgeborenen (KRINKO, 2012).

1.4 Fragestellung

Auf der Kinderintensivstation der Universitätskinderklinik Halle wurden Routinehautabstriche im Oktober 2001 eingeführt. Durch Vergleich der Patientenkohorten vor und nach Einführung hinsichtlich Sepsisrate und Mortalität soll die Bedeutung der Routineabstriche von Rachen, Nase, Ohr und Anus für die neonatale Sepsisdiagnostik und -therapie evaluiert werden.

2 Material und Methodik

2.1 Patientencharakteristik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Erhebung zur Wertigkeit des mikrobiologischen Screenings bei Frühgeborenen < 32. SSW, das ab dem Jahr 2001 auf der neonatologischen Intensivstation und Frühgeborenen-nachsorgestation der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Halle-Wittenberg durchgeführt wurde. In diesem Rahmen wurden die Daten von Frühgeborenen < 32 SSW, die in den Jahren 1999 bis 2005 auf die Kinderintensivstation neu aufgenommen wurden, ausgewertet. Einschlusskriterien waren dabei:

1. FG < vollendete 32. SSW
2. Aufnahme auf der Neonatologie der Universitätsklinik Halle zwischen 1999 und 2005
3. Alter bei Aufnahme < 72 Stunden

Es wurden primär 364 Frühgeborene < vollendete 32 SSW in die Erhebung eingeschlossen. 23 Kinder waren zum Zeitpunkt der Aufnahme älter als 72 Stunden und wurden nachträglich ausgeschlossen. Das endgültige Patientengut besteht aus insgesamt 341 Frühgeborenen, 189 männliche und 152 weibliche, davon waren 104 Kinder Mehrlingsgeborene.

In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme wurden die Frühgeborenen in zwei Gruppen eingeteilt (Tab. 1). Patienten, die vor Einführung des mikrobiologischen Screenings aufgenommen worden waren, wurden der Kontrollgruppe zugeordnet (September 1999 bis Dezember 2000). Seit Oktober 2001 entspricht die Entnahme der Oberflächenabstriche von Anus, Nabel, Rachen und Ohr postnatal und in der Folge einmal wöchentlich dem Standardvorgehen auf der Kinderintensivstation der Universitätskinderklinik. Das Patientenkollektiv der Untersuchungsgruppe beinhaltet die Patienten, die nach Einführung dieses mikrobiologischen Screenings aufgenommen wurden und damit routinemäßig mikrobiologische Abstriche erhielten (Oktober 2001 bis April 2005).

2.2 Datenerhebung

Alle erhobenen Parameter wurden den Patientenakten sowie den Datenbanken Neodoc (1999-2003) und Neolink (ab 2003) entnommen. Neben allgemeinen Patientendaten (Tab. 1a) wurden verschiedene infektionsrelevante Variablen vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zum 14. Lebenstag oder Tod erfasst (Tab. 1b). Für die Untersuchungsgruppe erfolgte zusätzlich die Dokumentation der in diesem Zeitraum abgenommenen mikrobiologischen Abstriche (Tab. 1c).

Tab. 1 Retrospektiv erfasste Daten

Dargestellt sind in Tabelle 1 die retrospektiv aus den Patientenakten sowie den Datenbanken Neodoc und Neolink erhobenen allgemeinen Patientendaten, infektionsrelevante Variablen und mikrobiologische Abstriche

(a) allgemeine Patientendaten
Patienten-Nummer
Geburtsgewicht
Gestationsalter
Geschlecht
Mehrling
APGAR (nach 1,5 und 10 min.)
Überleben/Tod
(b) infektionsrelevante Variablen
Beatmungsdauer
Blutkultur
Erregernachweis
Antibiotikatherapie
(c) mikrobiologische Abstriche
Mikrobiologische Abstriche von Nabel, Ohr, Rachen und Anus

2.3 Sepsiskriterien beim Neugeborenen

In Anlehnung an die Neo-KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) Kriterien zur Definition der Sepsis (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, 2009) wurde die klinische von der durch das Labor bestätigten Sepsis unterschieden. Eine klinische Sepsis lag demnach vor, wenn der betreuende Arzt eine geeignete antimikrobielle Therapie für mindestens 5 Tage begann, kein Keimnachweis in der Blutkultur erfolgte oder keine Blutkulturen abgenommen wurden und keine offensichtliche Infektion an anderer Stelle bestand. Konnte ein Erreger aus der Blutkultur isoliert werden handelte es sich um eine durch das Labor bestätigte Sepsis. Weiterhin wurde in early-onset Sepsis und late-onset Sepsis unterschieden. Als Kriterien für die early-onset Sepsis galt dabei ein Therapiebeginn mit einer geeigneten Antibiotikakombination innerhalb der ersten 72 Lebensstunden, entsprechend bei der late-onset Sepsis erst nach Ablauf der ersten 72 Lebensstunden.

2.4 Antibiotische Therapie

Als prophylaktisch wurde eine Antibiotikabehandlung gewertet, wenn sie entsprechend dem im Beobachtungszeitraum gültigen Stationsstandard für FG < 32 SSW mit Piperacillin ab dem ersten Lebenstag begonnen wurde. Wurden andere Antibiotika ab dem ersten Lebenstag eingesetzt, die antimikrobielle Therapie im Verlauf erst begonnen oder erfolgte eine Therapieumstellung, wurde diese als eine therapeutische Antibiotikabehandlung gewertet.

2.5 Mikrobiologische Routinediagnostik

Die Resultate folgender mikrobiologischer Proben wurden, falls vorhanden, festgehalten:

1. Blutkultur
2. Rachenabstrich
3. Abstrich des äußeren Gehörgangs
4. Analabstrich

5. Nabelabstrich

Zur Gewinnung des Materials für die Blutkulturen wurde unter sterilen Bedingungen eine periphere Vene punktiert und das gewonnene Blut entsprechend den Angaben des Herstellers (bio Merieux®) in die Blutkulturflaschen eingebracht. Nach Transport in das Institut für Medizinische Mikrobiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erfolgte dort zunächst die Bebrütung der Flaschen bei 37° C für 5 Tage im Blutkulturautomaten "Vitek" der Fa. bio Merieux. Bei Meldung einer positiven Flasche durch das Gerät wurde diese entnommen und anschließend ein Grampräparat angefertigt und Subkulturen angelegt. Dafür wurde ein Basisplattensatz (1 Blutplatte, 1 Kochblutplatte, 1 Mac Conkeyplatte und eine Sabouraudplatte) beimpft. Bei Keimwachstum auf diesen Platten erfolgte anschließend eine biochemische Identifizierung der Keime durch verschiedene Verfahren und bei Bedarf eine Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfung.

Die Probeentnahme der mikrobiologischen Abstriche der jeweiligen Lokalisation wurde mittels sterilem Entnahme,- und Transportsystem vorgenommen. Die Proben wurden ebenfalls auf einem Basisplattensatz und bei entsprechender Fragestellung zusätzlich noch auf Selektivnährmedien ausgestrichen. Nach Inkubation bei 37° C bis zu 48 Stunden wurden die angezüchteten Keime wiederum biochemisch identifiziert und bei Bedarf ein Antibiogramm angefertigt.

Untersucht wurden jeweils die unmittelbar postnatal entnommenen Abstriche von Rachen, Nabel, Ohr und Anus, sowie der erste der in der Folge wöchentlich entnommenen Abstriche aller vier Regionen. Im Folgenden werden die postnatal entnommenen Abstriche als primäre Abstriche, die später entnommenen Abstriche als sekundäre Abstriche bezeichnet.

2.6 Sensitivität und Spezifität

Zur Errechnung der Sensitivität und Spezifität der Oberflächenabstriche wurden alle Patienten der Untersuchungsgruppe herangezogen, bei denen innerhalb der ersten zwei Lebenswochen eine Blutkultur abgenommen wurde. Ließ sich aus einer Blutkultur und einem Oberflächenabstrich der gleiche Erreger isolieren, wurde der Abstrich als

richtig positiv gewertet. Konnten mehrere Keime isoliert werden, galt der Test als richtig positiv wenn einer der Erreger aus den Hautabstrichen mit einem aus dem Blut isolierten Pathogenen korrelierte. Der Abstrich wurde als falsch positiv eingeordnet, wenn Blutkultur und Abstrich positiv ausfielen, aber unterschiedliche Erreger nachgewiesen wurden oder wenn eine negative Blutkultur vorlag, der Abstrich jedoch ein positives Ergebnis zeigte. Ein Abstrich wurde als falsch negativ gewertet, wenn beim Vorliegen einer positiven Blutkultur kein Erregernachweis aus dem Abstrich erfolgen konnte. Schließlich wurde ein Abstrich als richtig negativ kategorisiert wenn ein Erregernachweis weder aus Abstrich noch aus der Blutkultur erfolgen konnte.

Sensitivität: richtig positiv

richtig positiv + falsch negativ

richtig positiv: Kinder mit positiver BK + gleichem Erreger im Abstrich

falsch negativ: Kinder mit positiver BK + ohne Nachweis des gleichen bzw. ohne irgendeinen Erregernachweis im Abstrich

Spezifität: richtig negativ

richtig negativ + falsch positiv

richtig negativ: Kinder mit negativer BK + ohne Erregernachweis im Abstrich

falsch positiv: Kinder mit negativer BK + Erregernachweis im Abstrich

oder

Kinder mit positiver BK + anderem Erregernachweis im Abstrich

2.7 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows, Version 15.0, durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte, während als Streumaße die Standardabweichungen gewählt wurden.

Dagegen wurden die kategorisierten Daten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich Kontrollgruppe/Untersuchungsgruppe hinsichtlich Risikoprofil, Sepsisinzidenz, Antibiotikatherapie und Mortalität

Im Folgenden werden Kontroll- und Untersuchungsgruppe hinsichtlich verschiedener Variablen verglichen. In Bezug auf das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, den Anteil an beatmeten Patienten, die Apgar-Werte und die Mortalität bestanden zwischen Kontrollgruppe und Untersuchungsgruppe keine signifikanten Unterschiede (Tab. 2).

Tab. 2 Vergleich der Untersuchungs- und Kontrollgruppe hinsichtlich Geschlecht, Reifealter, Geburtsgewicht, Beatmung, Apgar-Werte und Tod

		Untersuchungsgruppe	Kontrollgruppe
Patienten (n)		243	98
männlich (n)		131	58
weiblich (n)		112	40
Reifealter (SSW)	MW (+/- SD)	28,9 (2,71)	29,1 (2,51)
Geburtsgewicht (g)	MW (+/- SD)	1273 (456,1)	1306 (456,2)
APGAR	MW (+/- SD)		
	1	5,55 (2,16)	5,56 (2,25)
	5	7,09 (1,74)	7,26 (1,88)
	10	8,16 (1,48)	8,29 (1,20)
Beatmung	n (%)		
	ja	135 (56%)	45 (46%)
	nein	108 (44%)	53 (54%)
Tod	n (%)		
	ja	23 (9%)	6 (6%)
	nein	220 (91%)	92 (94%)

In 20 Fällen wurde ein Apgar-Wert nicht dokumentiert und ging somit nicht in die Erhebung mit ein.

Weiterhin wurde untersucht, ob in einer der beiden Gruppen häufiger Blutkulturen entnommen wurden. Es konnte gezeigt werden, dass in der Untersuchungsgruppe ca. 10% häufiger eine einzelne Blutkultur entnommen wurde als in der Kontrollgruppe (49,0% in der Untersuchungsgruppe; 37,8% in der Kontrollgruppe; ns; Tab. 3).

Wurde im Verlauf eine zweite Blutkultur entnommen, ging diese als weitere abgenommene Blutkultur in die Erhebung ein. Auch hier ergab sich mit 9,9% abgenommenen Blutkulturen in der Untersuchungsgruppe und 4,1% in der Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied (Tab. 3).

Tab. 3 Anzahl der abgenommenen Blutkulturen (BK) in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe

	Untersuchungsgruppe	Kontrollgruppe
eine BK abgenommen	119 (49%)	37 (38%)
weitere BK abgenommen	24 (10%)	4 (4%)

Tab. 4 Sepsisrate in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe

Sepsisart	Untersuchungsgruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
klinische Sepsis	28 (12%)	14 (14%)	42
Sepsis mit positiver Blutkultur	24 (10%)	12 (12%)	36
keine Sepsis	191 (79%)	72 (73%)	263
Gesamt	243	98	341

Zwischen Kontroll- und Untersuchungsgruppe wurden hinsichtlich der Rate an Septitiden keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden. Eine Sepsis mit positiver Blutkultur trat bei 12% der Patienten der Kontrollgruppe, und bei 10% der Patienten der Untersuchungsgruppe auf. Insgesamt hatten in der Untersuchungsgruppe 21% der Patienten eine Sepsis (klinische Sepsis und Sepsis mit positiver Blutkultur) und 27% in der Kontrollgruppe (Tab. 4, ns).

Tab. 5 Rate der early-onset und late-onset Septitiden in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe bei klinischer Sepsis und Sepsis mit positiver Blutkultur.

Sepsisart	Untersuchungsgruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
EOS	31	12	43
LOS	18	12	30
Gesamt	49	24	73

Hinsichtlich des Vorkommens von early-onset Septitiden (EOS) und late-onset Septitiden (LOS) in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe bestand kein statistisch relevanter Unterschied (Tab. 5; ns). In fünf Fällen konnte der genaue Zeitpunkt des Auftretens der Sepsis nicht ermittelt werden.

Tab. 6 Antibiotikatherapie prophylaktisch und therapeutisch in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe

	Untersuchungsgruppe	Kontrollgruppe
Antibiotikatherapie primär	216	63
Antibiotikatherapie therapeutisch	126	54

Vergleicht man die beiden Gruppen hinsichtlich der Antibiotikatherapie, zeigt sich, dass in der Untersuchungsgruppe nahezu alle Patienten eine Prophylaxe mit Piperacillin, erhielten (98,6%), wobei 25 Patienten nicht gewertet wurden, da sie vom ersten Lebenstag an eine intensivere Antibiotikatherapie erhielten. In der Kontrollgruppe wurden dagegen nur 64,9% der Patienten prophylaktisch behandelt (p -Wert $< 0,001$). Eine therapeutische Antibiotikatherapie hingegen wurde in beiden Gruppen in etwa gleich häufig verabreicht (Untersuchungsgruppe: 51,9%; Kontrollgruppe 55,1%) (Tab. 6).

3.2 Bedeutung der Hautbesiedlung für die Entwicklung einer Sepsis

Die bei Aufnahme und in der Folge wöchentlich abgenommenen Abstriche von Rachen, Nabel, Ohr und Anus wurden hinsichtlich der Übereinstimmung der nachgewiesenen Erreger und der aus den Blutkulturen isolierten Keime untersucht. Es wurden zunächst Sensitivität und Spezifität für die Aufnahmeabstriche insgesamt, dann für die darauffolgend abgenommenen Abstriche insgesamt und schließlich für die einzelnen Lokalisationen der Abstriche errechnet.

Dabei ergab sich für die primären Abstriche eine Sensitivität von 0,41 bei einer Spezifität von 0,49. Für die im weiteren Verlauf abgenommenen Abstriche konnte eine Sensitivität von 0,94 und eine Spezifität von 0,10 errechnet werden.

Die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Lokalisationen sind Tabelle 7 und 8 zu entnehmen. Dabei wurden zwei primäre Analabstriche, zwei sekundäre Analabstriche und 11 sekundäre Nabelabstriche nicht entnommen und gingen nicht in die Berechnung mit ein. Der sekundäre Ohrabstrich wurde nicht regelmäßig entnommen und wurde daher nicht einzeln untersucht.

Tab. 7 Sensitivität und Spezifität der primären Abstriche

Abstrich	Sensitivität	Spezifität
Ohr	0,26	0,69
Nabel	0,25	0,72
Rachen	0,19	0,80
Rektal	0,20	0,75

Tab. 8 Sensitivität und Spezifität der sekundären Abstriche

Abstrich	Sensitivität	Spezifität
Nabel	0,40	0,79
Rachen	0,80	0,15
Rektal	0,73	0,38

3.3 Korrelation der Erreger zwischen Abstrichen und Blutkultur beim Vorliegen einer Sepsis

Untersucht wurde die Korrelation der in den primären (Ohr 1, Nabel 1, Rachen 1, Anal 1) und sekundären Abstrichen (Nabel 2, Rachen 2, Anal 2) nachgewiesenen Erregern mit den isolierten Keimen aus der Blutkultur. Wurde ein Abstrich nicht entnommen wurde er in der Tabelle entsprechend als n.e. (nicht entnommen) gekennzeichnet.

In Tabelle 9 sind die in den positiven Blutkulturen nachgewiesenen Erreger und deren Auftreten in den Hautabstrichen dargestellt. Dabei wurde ein Abstrich als positiv gewertet (+), wenn der aus der Blutkultur isolierte Erreger auch im entsprechenden Abstrich nachgewiesen werden konnte. Die unmittelbar postnatal entnommenen Abstriche von Ohr, Nabel, Rachen und Analregion sind in der Tabelle als Ohr 1, Nabel 1, Rachen 1 und Anal 1 gekennzeichnet. Die in der Folge entnommenen Abstriche sind entsprechend als Ohr 2, Nabel 2, Rachen 2 und Anal 2 bezeichnet. Die aus der Tabelle

zu entnehmenden Ergebnisse zeigen, dass bei positiver Blutkultur (n 24) der dort nachgewiesene Keim am häufigsten (ca. 1/4 der Fälle) auch in den primären Abstrichen von Ohr (25%) und Nabel (21%) nachgewiesen werden konnte. Etwas weniger häufig gelang die Isolation des entsprechenden Keims im primären Rachen- (17%) und Analabstrich (17%). Betrachtet man die im Verlauf der ersten 14 Lebenstage abgenommenen weiteren Abstriche, zeigt sich der Analabstrich am sensibelsten. In über der Hälfte der Fälle (54%) konnte dort der aus der Blutkultur isolierte Erreger ebenfalls nachgewiesen werden. Gefolgt vom Rachenabstrich mit 12 korrelierenden Befunden (50%; Tab. 9). Der sekundäre Ohrabstrich wurde nicht regelmäßig entnommen und ging daher nicht in die Untersuchung ein. Bei einigen koagulase-negativen Staphylokokken erfolgte keine weitere Differenzierung. Diese sind demnach als KNS in der Tabelle vermerkt.

Tab. 9 Korrelation der Erregernachweise in Blutkultur und Oberflächenabstrichen

BK	Ohr 1	Nabel 1	Nabel 2	Rachen 1	Rachen 2	Anal 1	Anal 2
Staph. epidermidis	+	-	-	-	-	-	-
KNS	-	-	+	+	+	-	+
KNS	-	-	-	-	-	-	+
Staph. epidermidis	-	-	+	-	+	-	+
Staph. epidermidis	-	-	n.e.	-	+	-	-
Staph. epidermidis.	-	-	n.e.	-	-	-	-
E. coli	+	+	n.e.	+	-	+	-
Staph. haemolyticus	-	-	n.e.	-	-	-	-
KNS	-	+	-	-	+	-	+
Listeria monocytogenes	+	+	n.e.	+	-	+	-
E. coli	-	-	n.e.	-	-	-	-

KNS	+	+	-	+	-	+	+
Staph. epidermidis	-	-	n.e.	-	+	-	+
Staph. epidermidis	-	-	+	-	+	-	+
Staph. conii	-	-	-	-	-	n.e.	n.e.
Staph. epidermidis	-	-	-	-	+	-	-
Staph. hominis	-	-	-	-	-	n.e.	-
Staph. epidermidis	-	-	-	-	-	-	+
Staph. epidermidis	-	-	+	-	+	-	+
Klebsiella pneumoniae	-	-	-	-	+	-	+
Acinetobacter baumanii	-	-	+	-	+	-	+
Staph. epidermidis	+	+	-	-	+	-	+
Listeria monocytogenes	-	-	-	-	+	+	+
E. faecalis	+	-	+	-	-	-	-
+ Staph. aureus	-	-	-	-	-	-	-
Positive Abstriche gesamt	6 (25%)	5 (21%)	6 (25%)	4 (17%)	12 (50%)	4 (17%)	13 (54%)

Im Folgenden wird das Auftreten einer Sepsis bei den verschiedenen Kombinationen positiver oder negativer primärer und sekundärer Hautabstriche für Staphylokokkus epidermidis dargestellt. Dieser Keim wurde untersucht, da es einerseits die größte untersuchte Keimgruppe darstellt, andererseits auch vom Management eine bedeutende Keimgruppe ist, da die Übertragung häufig durch Hautkontakte entsteht oder es sich um Device-assoziierte Infektionen handelt. Unter Sepsis sind dabei

sowohl die klinische, als auch die durch eine positive Blutkultur bestätigte Sepsis zusammengefasst.

Tab. 10 Häufigkeit des Auftretens einer Sepsis bei Nachweis von Staphylokokkus epidermidis im primären Abstrich

Staph. epidermidis		Primärer (postnataler) Abstrich	
		+	-
Sepsis (klinisch + pos. Blutkultur)	-	59	132
	+	25 30%	27 17%

War der unmittelbar postnatal abgenommene Hautabstrich positiv für Staphylokokkus epidermidis, kam es in 25/84 Patienten zu einer Sepsis, während dieses bei fehlendem Nachweis von Staphylokokkus epidermidis nur bei 27/159 Patienten der Fall war ($p < 0,05$).

Tab. 11 Häufigkeit des Auftretens einer Sepsis bei Nachweis von Staphylokokkus epidermidis im sekundären Abstrich

Staphylokokkus epidermidis		sekundärer (14 d postnatal) Abstrich	
		+	-
Sepsis (klinisch + pos. Blutkultur)	-	143	48
	+	43 23%	9 16%

Bei Nachweis von Staphylokokkus epidermidis im sekundär entnommenen Hautabstrich entwickelte sich in 43/186 Patienten eine Sepsis. Konnte in diesem Hautabstrich kein Staphylokokkus epidermidis isoliert werden, entwickelten nur 9/57 Patienten eine Sepsis (Tab. 11; ns).

4 Diskussion

4.1 Sepsisinzidenz

In der vorliegenden Untersuchung wurden insgesamt 130 Sepsisepisoden dokumentiert. Das entspricht einer relativen Häufigkeit von 23%. Dabei konnten knapp die Hälfte der Sepsisfälle (46%) durch eine positive Blutkultur bestätigt werden. Betrachtet man die Verteilung von early-onset Sepsis (EOS) und late-onset Sepsis (LOS) im untersuchten Patientenkollektiv insgesamt (klinische Sepsis und Sepsis mit positiver Blutkultur), war die EOS mit 59% aller Septitiden dominierend. Anderes ergab sich bei isolierter Untersuchung der durch eine positive Blutkultur bestätigten Septitiden. Hier bildete die Gruppe der late-onset Septitiden mit 58% den größeren Anteil. Ganz überwiegend (12/14) konnten koagulasenegative Staphylokokken aus der Blutkultur isoliert werden. Zweimal erfolgte in dieser Gruppe der Nachweis von *E. coli*. Der Erregernachweis in der Gruppe der early-onset Septitiden zeigte sich wesentlich heterogener. Hier wurden nur in 5/10 Fällen koagulasenegative Staphylokokken in der Blutkultur gefunden. Weitere Erreger, die isoliert werden konnten waren *Listeria monocytogenes* (2/10), *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* und *Enterokokkus faecalis*.

Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Sepsisrate zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe errechnet werden, weder bei Betrachtung der klinischen oder durch eine positive Blutkultur bestätigte Sepsis noch bezogen auf die Verteilung EOS und LOS in den beiden Gruppen. Aus diesem Grund wurden die erhobenen Befunde insgesamt mit der Literatur verglichen. Die hier ermittelte Sepsisrate entspricht den in der Literatur angegebenen Ergebnissen. Dort wird sie mit 11-30% für die Gruppe der VLBW angegeben (Brodie et al., 2000; Stoll et al. 1996). Wu et al. fanden in ihrer Studie, in die alle zwischen 2001 und 2006 auf einer Kinderintensivstation aufgenommenen Neonaten (n = 2727) eingeschlossen wurden, eine Sepsisrate von 27% (Wu et al., 2009).

Hinsichtlich der Verteilung von EOS und LOS im untersuchten Kollektiv insgesamt, weichen die erhobenen Daten erheblich von bisherigen Studienergebnissen ab. Erst bei isolierter Betrachtung, der durch eine positive Blutkultur bestätigten Septitiden ergab sich ein Trend, der dem in der Literatur beschriebenen entspricht. In der oben erwähnten Studie von Wu et al. entfielen 81% aller Septitiden auf die late-onset-Gruppe (Wu et al., 2009). Auch in einer Studie von Jiang et al. machte die Gruppe der

LOS mit 72% den überwiegenden Teil der systemischen Infektionen aus. Nur 28% der Septitiden ließen sich hier der early-onset Gruppe zuordnen (Jiang et al., 2004).

Die beobachteten Unterschiede zur Literatur könnten dadurch erklärt sein, dass der Beobachtungszeitraum in der vorliegenden Arbeit auf die ersten zwei Lebenswochen begrenzt war. Somit wurden nach Ablauf dieser 14 Tage aufgetretene late-onset-Sepsis Episoden nicht erfasst und das Verhältnis von EOS zu LOS im Gegensatz zu Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen verschoben.

Weiterhin besteht keine einheitliche Definition ab welchem Zeitpunkt eine Sepsis als early-onset bzw. late-onset-Sepsis klassifiziert wird. Überwiegend werden 48h nach Geburt als Grenze angesehen (Tseng et al., 2002; Polin und Saiman, 2003). Die Zeitspanne variiert jedoch über 72h (Chacko und Sohi, 2005; Sanghvi und Tudehope, 1996) bis zu 7 Tagen (Chen et al., 2001) erheblich. Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie spricht von einer early-onset Sepsis, wenn sie sich innerhalb von 24h oder in Ausnahmefällen bis zum 3. Lebenstag manifestiert (Scholz et al., 2009). Da in unserem Fall die 72. Stunde postnatal als Grenze zur Unterscheidung zwischen EOS und LOS gewählt wurde, und dies im Vergleich einen eher spät gewählten Zeitpunkt darstellt, kann es auch hier zu einer Begünstigung der EOS-Gruppe gekommen sein.

Hinsichtlich der verursachenden Erreger konnten Jiang et al. 2004 in einer Studie mit 8965 Patienten, die zwischen 1992 und 2001 auf die Kinderintensivstation einer taiwanesischen Klinik aufgenommen wurden, Streptokokken der Gruppe B gefolgt von E. coli als Haupterreger der early-onset Sepsis ausmachen, die häufigsten ursächlichen Pathogene in der late-onset Gruppe stellten in dieser Untersuchung koagulasenegative Staphylokokken und Enterobakterien dar (Jiang et al., 2004). Diese Ergebnisse wurden 2005 von Bizzarro et al. für Yale bestätigt (Bizzarro et al., 2005). Stoll et al. untersuchten von 1998 bis 2000 im Rahmen des NICHD Neonatal Network Survey ein großes Kollektiv von VLBW hinsichtlich des Auftretens von early-onset/late-onset-Septitiden und der verursachenden Erreger. Prädominierende Pathogene in der early-onset Gruppe waren auch hier GBS und E. coli, während in der Gruppe der late-onset Septitiden KNS und Enterobakterien überwogen (Stoll et al., 2003 und 1996). Die

dominierende Keimgruppe als Erreger für die LOS waren auch in unserer Erhebung koagulasenegative Staphylokokken. Der fehlende Nachweis von GBS und E. coli in der Gruppe der EOS mag der relativ kleinen Fallzahl unserer Untersuchung geschuldet sein, und der Tatsache das ein erheblicher Anteil der Patienten eine prophylaktische antibiotische Therapie erhielt. Demnach entsprechen die erhobenen Befunde der vorliegenden Untersuchung weitestgehend den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen. Die Unterschiede lassen sich dadurch erklären, dass der Beobachtungszeitraum auf zwei Wochen begrenzt wurde.

4.2 Sensitivität und Spezifität von Hautabstrichen im Hinblick auf die Entwicklung einer Sepsis

Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob der Nachweis positiver Haut- und Schleimhautabstriche auch die verursachenden Keime einer Sepsis und nicht nur die ubiquitär vorhandene Hautflora aufzeigt, erfolgte die Errechnung von Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Abstriche.

Für die primär abgenommenen Abstriche von Rachen, Nabel, Ohr und Anus insgesamt ergaben sich in der vorliegenden Erhebung eine Sensitivität von 0,41 und eine Spezifität von 0,49. Werden die Abstriche der verschiedenen Lokalisationen isoliert betrachtet, beträgt die Sensitivität 0,19-0,26, die Spezifität 0,69-0,80. Der Rachenabstrich lieferte mit 0,80 die höchste Spezifität bei gleichzeitig geringster Sensitivität (0,19). Der primäre Ohrabstrich hingegen ergab die höchste Sensitivität (0,26), bei im Vergleich niedriger Spezifität (0,69).

Vergleichbare Studien liefern unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität und Spezifität von Haut-, und Schleimhautabstrichen. Gute Ergebnisse bezüglich der Sensitivität und Spezifität zeigte die Erhebung von Thompson et al.. Sie untersuchten eine Gruppe von 168 Kindern < 33. SSW bei denen routinemäßig am ersten Lebenstag Abstriche von Ohr, Nabel und Nase sowie Blutkulturen abgenommen wurden, hinsichtlich Korrelation der Erreger bei Auftreten einer Sepsis. Es ergab sich dabei für die Hautabstriche eine Sensitivität von 0,71-0,78, sowie eine Spezifität von 0,90-0,97 (Thompson et al., 1992).

Die im Folgenden besprochenen Studien ergaben dagegen wesentlich niedrigere Werte für Sensitivitäten und Spezifitäten im Zusammenhang mit Hautabstrichen.

Evans et al. analysierten über 24500 Abstriche (Leiste, Ohr, Nasopharynx, Axilla, Nabel, Rektum, Magenaspirat und Trachealsekret) von 3371 Neonaten. Die Sepsisrate lag mit 3,3% niedrig, da sich die Studie nicht auf Frühgeborene beschränkte, sondern alle Neonaten einer Kinderintensivstation mit einbezog. Die beste Sensitivität in dieser Studie wurde mit 56% angegeben die beste Spezifität mit 82%. Dabei lag die Sensitivität umso höher, je kürzer der Abstand zwischen Abnahme der Abstriche und Auftreten einer positiven Blutkultur war (Evans et al., 1988). In diesem Fall, wie auch in unserer Studie, wurden keine Blutkulturen routinemäßig entnommen sondern diese nur bei bestehendem Sepsisverdacht initiiert. Möglicherweise stellt dieser Umstand einen Faktor für die hohen Sensitivitäts-, und Spezifitätsraten dar, die Thompson et al. ermitteln konnten.

Hinsichtlich der Sensitivität kamen Puri et al. zu ähnlichen Ergebnissen. Sie untersuchten 35 Frühgeborene und entnahmen Haut-, und Schleimhautabstriche von 16 verschiedenen Lokalisationen. Die Sepsisrate lag mit 57% vergleichsweise hoch. Trotz der hohen Anzahl verschiedener Abstriche konnte die beste Sensitivität nur mit 60% angegeben werden (Puri et al., 1995). Die niedrige Spezifität von 27% ist sicherlich auf die hohe Anzahl verschiedener Lokalisationen der entnommenen Abstriche zurückzuführen.

In einer Studie von 2008 wurden Frühgeborenen einer Kinderintensivstation in Bangladesh initial und an Tag 3, 7, 14 und 21 Abstriche von Axilla, Nabel und Leiste entnommen. Blutkulturen wurden ebenfalls routinemäßig innerhalb der ersten 48h nach Aufnahme und in der Folge bei Sepsisverdacht untersucht. Die Rate der positiven Blutkulturen betrug insgesamt 23%. Insgesamt ergaben sich eine Sensitivität von 16% und eine Spezifität von 38% (Choi et al., 2008).

Die Abweichungen der Spezifität und Sensitivität in den verschiedenen Untersuchungen sind möglicherweise durch den unterschiedlichen Aufbau der einzelnen Studien bedingt. So sind die Ergebnisse abhängig vom Zeitpunkt der Abnahme der Proben (Baseline-Proben vs. Probeentnahme bei Sepsisverdacht). Weiterhin scheint die Lokalisation der entnommenen Probe einen Einfluss auf die mögliche Vorhersage von Infektionen zu haben. Dabei liefern Schleimhautabstriche bessere Vorhersagewerte als einfache Hautabstriche (Evans et al., 1988; Thompson et al., 1992; Puri et al., 1995).

Insgesamt zeigt unsere Erhebung in Übereinstimmung mit der Literatur, dass eine positive Korrelation mit dem Auftreten einer Sepsis besteht. Die Wertigkeit dieser Aussage muss jedoch kritisch betrachtet werden. Die niedrige Sensitivität (0,41) der primären Abstriche rechtfertigt einen Einsatz als mikrobiologisches Screening nicht. Die sekundären Abstriche liefern mit 0,94 zwar eine hohe Sensitivität, bei einer Spezifität von nur 0,10 sind jedoch auch diese als Screeningmethode kaum sinnvoll einsetzbar.

Weiterhin stellt sich die Frage, ob ein Effekt des mikrobiologischen Screenings auf das klinische Outcome der Frühgeborenen beobachtet werden kann. Es wurde daher die Sepsisinzidenz und Mortalität der Patientengruppe, die routinemäßig Oberflächenabstriche erhielt, mit denen der Kinder die kein mikrobiologisches Screening erhielten verglichen. Vorher wurde sichergestellt dass zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich Reifealter, Geburtsgewicht, Apgar-Werte und Beatmungshäufigkeit bestehen, da diese Parameter einen Einfluss auf die oben genannten Größen haben können.

Hinsichtlich der Mortalität in den beiden Patientenkollektiven ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied errechnen. In der Literatur finden sich kaum Aussagen hinsichtlich einer möglichen Reduktion der Mortalität durch routinemäßig abgenommene Oberflächenabstriche. Keine der vorliegenden Arbeiten stellte einen Vergleich von mikrobiologisch gescreenten Patientenkollektiven und solchen ohne routinemäßige Abnahme von Oberflächenabstrichen an. Lediglich Dobson et al. verfolgten diesen Ansatz indem sie den Effekt einer Reduktion der Abstrichanzahl auf das klinische Outcome untersuchten. Sie untersuchten die Inzidenz von EOS und LOS über einen Zeitraum von sieben Jahren. Nach den ersten vier Jahren wurde die Anzahl der bei Sepsisverdacht entnommenen Abstriche von sechs (Ohr, Nase, Auge, Rektum, Nabel und Trachealsekret) auf zwei (Ohr und Rachen) reduziert. Das wöchentliche mikrobiologische Screening, das einen Rachenabstrich und Trachealsekret bei beatmeten Neonaten beinhaltete, wurde in der zweiten Studienperiode auf die Untersuchung des Trachealsekretes beschränkt. Die Inzidenz weder der EOS noch der LOS unterschied sich während der beiden Studienabschnitte (Dobson et al., 1992). Zusammenfassend zeigen daher die vorliegenden Untersuchungen dieser Dissertation damit erstmals, dass Routineabstriche nicht geeignet sind den Krankheitsverlauf der Frühgeborenen signifikant zu verbessern.

Es bleibt damit die Frage, nach dem Sinn solcher Routineabstriche. In der letzten Zeit ist immer wieder über Ausbrüche von nosokomialen Infektionen gerade auf neonatologischen Intensivstationen berichtet worden (Heinrich et al., 2011; Lepelletier et al., 2009; Rettedal et al., 2012; Giuffrè et al., 2012; Oteo et al., 2012). Mit diesen Routineabstrichen können frühzeitig Besiedlungen mit Problemkeimen identifiziert werden und so eine effektive Kohortierung dieser Patienten zum Schutze der anderen Patienten durchgeführt werden. In diesem Sinne wurden Anfang des Jahres 2012 ergänzende Empfehlungen zur „Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500g“ veröffentlicht, die die wöchentliche Abnahme von Rachen- und Analabstrich beinhalten (KRINKO, 2012). Damit ist die wesentliche Aussage dieser Promotion, dass gezeigt wurde, dass Routineabstriche nicht geeignet sind, den Verlauf oder die Inzidenz an Septitiden zu beeinflussen. In einer Nachfolgearbeit wird derzeit die Bedeutung der Routineabstriche für die Kohortierung von Patienten mit Problemkeimen und damit die Verringerung nosokomialer Infektionen geprüft.

4.3 Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung dient der Evaluation des im Jahre 2001 auf der Kinderintensivstation der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin eingeführten mikrobiologischen Screenings aller neu aufgenommenen Frühgeborenen < 32. SSW. Da die Diagnose der neonatalen Sepsis auf Grund unspezifischer Klinik und mangelnder Spezifität und Sensitivität in der Paraklinik weiterhin eine Herausforderung darstellt, war ein möglicher positiver prädiktiver Wert der abgenommenen Abstriche zur Vorhersage der Entwicklung einer Sepsis von besonderem Interesse.

Die Daten von 341 FG < 32 SSW die zwischen 1999 und 2005 auf der Kinderintensivstation der Universitätsklinik Halle aufgenommen wurden, wurden retrospektiv analysiert. Dabei erfolgte die Einteilung in eine Untersuchungsgruppe, die dem mikrobiologischem Screening unterlag, und eine Kontrollgruppe ohne eine solche Surveillance. Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des GG, des Gestationsalters, der Apgar-Werte und der Beatmung.

Für das vorliegende Patientenkollektiv wurde eine Sepsisrate von 23% ermittelt, knapp die Hälfte (46%) konnte durch eine positive Blutkultur bestätigt werden.

Um die Aussagekraft der Oberflächenabstriche zur Vorhersage einer Sepsisepisode zu ermitteln wurden Sensitivität und Spezifität der einzelnen Abstriche bei allen Frühgeborenen mit abgenommener Blutkultur ermittelt. Insgesamt ergaben sich für die am ersten Lebenstag abgenommenen Abstriche eine Sensitivität von 0,41 und eine Spezifität von 0,49. Die im Verlauf abgenommenen Abstriche wiesen eine hohe Sensitivität (0,94) bei gleichzeitig sehr niedriger Spezifität (0,10) auf.

Die Patientengruppen wurden hinsichtlich des klinischen Outcomes verglichen. Es konnte weder eine statistisch signifikante Senkung der Sepsisrate noch der Mortalität bei Durchführung des mikrobiologischen Screenings nachgewiesen werden.

Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse, dass das mikrobiologische Screening bei Frühgeborenen keine geeignete Methode zur Vorhersage einer Sepsis darstellt. Die gefundenen Sensitivitäten und Spezifitäten rechtfertigen einen Einsatz der Haut- und Schleimhautabstriche als Screeningmethode zur Vorhersage einer Sepsisepisode nicht. Weiterhin konnte in unserer Untersuchung durch Einführung des mikrobiologischen Screenings weder eine Verbesserung hinsichtlich der Sepsisinzidenz noch der Mortalität der Frühgeborenen nachgewiesen werden. Die

künftige Bedeutung routinemäßig entnommener Hautabstriche könnte bei zunehmendem Auftreten von Problemkeimen künftig für die Detektion und Surveillance von multiresistenten Erregern auf neonatologischen Intensivstationen und damit in der Verringerung nosokomialer Infektionen durch frühzeitige Kohortierung der Patienten liegen.

5 Literaturverzeichnis

Adams-Chapman I, Stoll BJ (2002) Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 14: 157-164.

Adler JL, Shulman JA, Terry PM, Feldman DB, Skaliy P (1970) Nosocomial colonization with kanamycin-resistant *Klebsiella pneumoniae*, types 2 and 11, in a premature nursery. *J Pediatr* 77: 376-385.

Afroza S (2006) Neonatal sepsis – a global problem: an overview. *Mymensingh Med J* 15(1): 108-114.

Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A, O'Brien KL (2001) Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics* 108: 1094-1098.

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(6): 449-453.

Berrington JE, Hearn RI, Bythell M, Wright C, Embleton ND (2012) Deaths in Preterm Infants: Changing Pathology Over 2 Decades. *J Pediatr* 160(1): 49-53.

Bevilacqua G, Braibanti S, Solari E, Anfuso S, Fragni G, Soncini E (2005) Perinatal risk factors for infection in the newborn. Multicenter clinico-epidemiologic investigation. *Pediatr Med Chir* 27(3-4): 31-38.

Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG (2008) Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 121(4): 689-696.

Bizzarro MJ, Gallagher PG (2007) Antibiotic-resistant organism in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 31: 26-32.

Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG (2005) Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale. 1928-2003. *Pediatrics* 116: 595-602.

Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP (1998) Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 17: 389-393.

Brodie SB, Sands KE, Grey JE, Parker RA, Goldmann DA, Davis RB, Richardson DK (2000) Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 19: 56-65.

Brömme W, Lietz R, Bennek J: Handbuch der Kinderintensivmedizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2003, S 468-488.

Centers for Disease Control and Prevention (2010) Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from the CDC. *MMWR* 59: RR-10.

Chacko B, Sohi I (2005) Early onset neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 72(1): 23-26.

Chen KT, Tuomala RE, Cohen AP, Eichenwald EC, Lieberman E (2001) No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by non-group B streptococcus or ampicillin-resistant organisms. *Am J Obstet Gynecol* 185(4): 854-858.

Choi Y, Saha SK, Ahmed NU, Law PA, Chowdhury A, Islam M, Darmstadt GL (2008) Routine skin cultures in predicting sepsis pathogens among hospitalized preterm neonates in Bangladesh. *Neonatology* 94: 123-131.

Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P, Benjamin DK Jr. (2004) Prevention and treatment of nosocomial sepsis in the NICU. *J Perinatol* 24(7): 446-453.

De Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN (2000) An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 355: 973-978.

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

Drew JH, Arroyave CM (1980) The complement system of the newborn infant. *Biol Neonate* 37(3-4): 209-217.

Drews MB, Ludwig AC, Leititis JU, Daschner FD (1995) Low birth weight and nosocomial infection of neonates in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 30: 65-72.

Evans ME, Schaffner W, Federspiel CF, Cotton RB, McKee KT Jr., Stratton CW (1988) Sensitivity, specificity, and predictive value of body surface cultures in a neonatal intensive care unit. *JAMA* 259(2): 248-252.

Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, Tyson JE, Philips JB 3rd, Edwards W, Lucey JF, Catz CS, Shankaran S, Oh W (1998) Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicaemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J* 17(7): 593-598.

Fleer A, Krediet TG (2007) Innate immunity: toll-like receptors and some more. A brief history, basic organisation and relevance for the human newborn. *Neonatology* 92(3): 145-157.

Giuffrè M, Cipolla D, Bonura C, Geraci DM, Aleo A, Di Noto S, Nociforo F, Corsello G, Mammina C (2012) Epidemic spread of ST1-MRSA-Iva in a neonatal intensive care unit, Italy. *BMC Pediatr* 12: 64.

Goldmann DA (1981) Bacterial colonization and infection in the neonate. *Am J Med* 70(2): 417-422.

Graham PL, 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.

Hable KA, Matsen JM, Wheeler DJ, Hunt CE, Quie PB (1972) Klebsiella type 33 septicemia in an infant intensive care unit. *J Pediatr* 80: 920-924.

Harris H, Wirtschafter D, Cassady G (1976) Endotracheal intubation and its relationship to bacterial colonisation and systemic infection of newborn infants. *Pediatrics* 58: 816-823.

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(7): 909-913.

Hye Sun Yoon MD (2010) Neonatal innate immunity and toll-like receptor. *Korean J Pediatr* 53(12): 985-988.

Isaacs D, Barfield C, Clothier T, Darlow B, Diplock R, Ehrlich J, Grimwood K, Humphrey I, Jeffery H, Kohan R, McNeil R, McPhee A, Minutillo C, Morey F, Tudehope D, Wong M (1996) Late-onset infections of infants in neonatal units. *J Paediatr Child Health* 32: 158-161.

Jiang JH, Chiu NC, Huang FY, Kao HA, Hsu CH, Hung HY, Chang JH, Peng CC (2004) Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early onset versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect* 37(5): 301-306.

Jorch G, Hübler A: *Neonatologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2010, S. 527-555.

KRINKO: Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention: Ergänzende Empfehlung (2011) zur „Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g“ (2007) (2012) *Epidemiologisches Bulletin* 2: 13-15.

Lepelletier D, Corvec S, Caillon J, Reynaud A, Rozé JC, Gras-Leguen C (2009) Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit: which measures for which success? *Am J Infect Control* 37(3): 195-200.

Maier RF, Obladen M: *Neugeborenenintensivmedizin*. 8. Aufl. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg, 2011, S. 483-484.

Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B (2002) Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics* 109: 34-39.

Mamma C, Di Carlo P, Cipolla D, Giuffrè 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: 222-223.

Martius J, Kreienberg R, Hoyme UB, Vetter K, Schneider KTM, Roos R, Franz A, Bartmann P, Pohlandt F, Maier R, Poets C, Albring CH, Halstrick C, Hausser P, Spellerberg P, Maier R, Vetter K. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2010) Prophylaxe der Neugeborenenroseptis – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B. AWMF Leitlinien. 1-10.

McElroy SJ, Weitkamp JH (2012) Innate immunity in the small intestine of the preterm infant. *Neoreviews* 12(9): 517-526.

McGuire W, Clerihew L, Fowlie PW (2004) Infection in the preterm infant. *BMJ* 329: 1277-1280.

Narendran V, Visscher MO, Abril I, Hendrix SW, Hoath SB (2010) Biomarkers of epidermal innate immunity in premature and full-term infants. *Pediatr Res* 67(4): 382-386.

Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen (2009) Neo-KISS Protokoll: Surveillance nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500g. <http://www.nrz-hygiene.de>: 1-35.

Oteo J, Cercenado E, Fernández-Romero S, Saéz D, Padilla B, Zamora E, Cuevas O, Bautista V, Campos J (2012) Extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of pediatric infections: report of a neonatal intensive care unit outbreak due to a CTX-M-14-producing strain. *Antimicrob Agents Chemother* 56(1): 54-58.

Polin RA, Saiman L (2003) Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *NeoReviews* 4; 81: 81-88.

Puri J, Revathi G, Faridi MM, Talwar V, Kumar A, Parkash B (1995) Role of body surface cultures in prediction of Sepsis in a neonatal intensive care unit. *Ann Trop Paediatr* 15(4): 307-311.

Rettedal S, Löhr IH, Natås O, Giske CG, Sundsfjord A, Oymar K (2012) First outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Norwegian neonatal intensive care unit; associated with contaminated breast milk and resolved by strict cohorting. *APMIS* 120(8): 612-621.

Rubin LG, Sánchez PJ, Siegel J, Levine G, Saiman L, Jarvis WR (2002) Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis: a survey of neonatologists' practices. *Pediatrics* 110: 42.

Saiman L (2006) Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 18: 101-106.

Sanghvi KP, Tudehope DI (1996) Neonatal bacterial sepsis in a neonatal intensive care unit: a 5 year analysis. *J Paediatr Child Health* 32(4): 333-338.

Scholz H, Belohradsky BH, Bialek R, Heininger U, Kreth HW, Roos R: DGPI Handbuch, Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2009, S. 488 - 491, S. 684 – 694.

Schrag SJ, Hadler JL, Arnold KE, Martell-Cleary P, Reingold A, Schuchat A (2006) Risk factors for invasive, early-onset *Escherichia coli* infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use. *Pediatrics* 118: 570-575.

Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Marcer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, Patel D, Peters MT, Stoll B, Levine OS (2000) Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 105: 21-26.

Smith A, Saiman L, Zhou J, Della-Latte P, Jia H, Graham PL (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.

Sprunt K, Leidy G, Redman W (1978) Abnormal colonization of neonates in an intensive care unit: means of identifying neonates at risk of infection. *Pediatr Res* 12: 998-1002.

Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, Papile LA, Verter J, Wright LL (1996) Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 129: 63-71.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK (2002) Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 347(4): 240-247.

Stoll BJ, Hansen N (2003) Infection in VLBW infants: studies from the NICHD neonatal research network. *Semin Perinatol* 27(4): 293-301.

Stoll BJ, Hansen N, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, Bizzarro MJ, Goldberg RN, Frantz ID, Hale EC, Shankaran S, Kennedy K, Carlo WA, Watterberg KL, Bell EF, Walsh MC, Schibler K, Laptook AR, Shane AL, Schrag SJ, Das A, Higgins RD, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2011) Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics* 127(5): 817-826.

Stopfkuchen H, Queisser-Luft H, Simbruner G: Neonatologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1995, S. 105-112.

Thompson PJ, Greenough A, Gamsu HR, Nicolaidis KH, Philpott-Howard J (1992) Congenital bacterial sepsis in very preterm infants. *J Med Microbiol* 36: 117-120.

Tseng YC, Chiu YC, Wang JH, Lin HC, Lin HC, Su BH, Chiu HH (2002) Nosocomial bloodstream infection in a neonatal intensive care unit of a medical center: a three-year review. *J Microbiol Immunol Infect* 35: 168-172.

Velaphi, S, Siegel JD, Wendel GD, Cushion N, Eid WM, Sánchez PJ (2003) Early-onset group B streptococcal infection after a combined maternal and neonatal group B streptococcal chemoprophylaxis strategy. *Pediatrics* 111: 541-547.

Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M (1997) Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Acta Paediatr* 86: 503-11.

Wong A, Elder D, Zucollo J (2008) Changes in cause of neonatal death over a decade. *N Z Med J* 121: 39-46.

Wu JH, Chen CY, Tsao PN, Hsieh WS, Chou HC (2009) Neonatal sepsis: a 6-year analysis in a neonatal care unit in Taiwan. *Pediatr Neonatol* 50(3): 88-95.

Ya-Chun Tseng, Yu-Chiao Chiu, Jen-Hsien Wang, Hsiao-Chuan Lin, Hung-Chih Lin, Bai-Horng Su, Hsiu-Hui Chiu (2002) Nosocomial bloodstream infection in a neonatal intensive care unit of a medical center: a three-year review. *J microbial Immunol Infect* 35: 168-172.

6 Thesen

1. Die Diagnostik der Frühgeborenenensepsis und die Therapieeinleitung stellen immer noch eine Herausforderung dar.
2. Auf der Kinderintensivstation routinemäßig eingesetzte mikrobiologische Abstriche sind als Instrument zur Detektion von Septitiden umstritten.
3. Das Risikoprofil der auf der Kinderintensivstation behandelten unreifen Frühgeborenen hat sich in den letzten Jahren nicht signifikant verändert.
4. Hinsichtlich der möglichen Vorhersage einer Sepsisepisode besteht eine geringere Sensitivität und eine höhere Spezifität für unmittelbar nach der Geburt entnommene Hautabstriche. Die Sepsisrate wird durch routinemäßige Hautabstriche nicht gesenkt.
5. Trotz hoher Sensitivität haben im stationären Aufenthalt entnommene Haut/Schleimhautabstriche keine klinische Relevanz im Bezug auf die Prävention oder Behandlung einer Sepsis.
6. Als mikrobiologisches Screening zur Vorhersage einer Sepsisepisode haben die routinemäßig entnommenen Haut- und Schleimhautabstriche auf Grund der niedrigen Sensitivitäts- bzw. Spezifitätswerte keine ausreichende Aussagekraft.
7. Routinemäßige Hautabstriche haben keinen Einfluss auf die antibiotische Behandlung.
8. Routinemäßige Hautabstriche können den klinischen Verlauf bei unreifen Frühgeborenen nicht beeinflussen.
9. Koagulasenegative Staphylokokken sind häufige Ursachen für Septitiden bei unreifen Frühgeborenen.
10. Routinemäßig durchgeführte mikrobiologische Hautabstriche haben bei zunehmender Anzahl multiresistenter Erreger ihre Berechtigung zur frühzeitigen Erkennung von Infektionsausbrüchen.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Paula Voigt

Geboren am 22. August 1980 in Frankfurt am Main

Ledig, keine Kinder

Deutsche Staatsangehörigkeit

Schullaufbahn:

1987-1990 Grundschule Merianschule Frankfurt am Main

1990-2000 Freie Waldorfschule Frankfurt am Main

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Sprachen Englisch, Französisch

Studium:

10/2001 Beginn des Medizinstudiums an der Martin-Luther-
Universität Halle-Wittenberg

09/2003 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)

2003-2004 Medizinstudium an der Université Henri Poincaré
in Nancy/Frankreich

- 2006-2007 Praktisches Jahr:
1. Tertial: Innere Medizin im CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudoise),
Lausanne /Schweiz
 2. Tertial: Chirurgie im Universitätsklinikum der Kwame Nkrumah University of
Science and Technology, Kumasi /Ghana
 3. Tertial: Pädiatrie im Universitätsklinikum Halle
- 11/2007 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (neue ÄAppO)

Berufliche Laufbahn:

- 2007- 2011 Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Kardiologie
im Universitätsklinikum Halle
- seit 05/2011 Fortführung der Facharztausbildung als Assistenzärztin in der Klinik
für Kinder- und Jugendmedizin im Krankenhaus St. Elisabeth und St.
Barbara Halle

15.08.2012

Paula Voigt

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als angegebene Hilfsmittel angefertigt habe. Die Arbeit wurde bisher weder in In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, 15.08.2012

Paula Voigt

Erklärung über Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

Halle, 15.08.2012

Paula Voigt

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Körholz für die Möglichkeit der Fertigstellung meiner Dissertation an der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg und insbesondere für seine Unterstützung im Rahmen der Korrektur.

Mein Dank gilt auch Herrn OA Haase für die ausdauernde Betreuung über den gesamten Zeitraum der Entstehung dieser Arbeit.

Außerdem danke ich allen, die mich in der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben, insbesondere meiner Mutter und meinem Vater, sowie Sonja und Susi für das Korrekturlesen der Arbeit.