

Diplomarbeit

Risikofaktoren für eine late-onset Sepsis (LOS) bei very-low-birth-weight (VLBW) Kindern: Erhöht eine early-onset bakterielle Infektion das Risiko für eine LOS bei VLBW Frühgeborenen?

Eingereicht von

Marian Rammer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinik für Kinder-und Jugendheilkunde Klinische Abteilung für

Neonatologie

unter der Anleitung von

Univ.- Prof. Bernhard Resch

Graz den 19.02.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich Marian Rammer die vorliegende Arbeit eigenhändig, selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, den 19.02.2016

Marian Rammer eh

Danksagung

Dies ist der Moment all denjenigen zu danken, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit und während meines gesamten Studiums unterstützt haben.

Der größte Dank geht an meine geliebten Eltern und Großeltern, die durch Ihre Großzügigkeit ein erfolgreiches Studium ermöglicht haben. Ihr seid mir in allen Lebensbereichen ein großer Rückhalt.

Vielen Dank an Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch für die große Geduld und die viele Zeit, die Sie sich genommen haben, um mich in die Welt des wissenschaftlichen Arbeitens einzuführen.

Danke an Dr. Nora Hofer für die sehr hilfreichen Ratschläge.

Benjamin Neumann und meinen Vater will ich vielmals für die Korrekturen danken.

All meinen Freunden in Graz danke ich für die hervorragende Studienzeit und blicke mit Stolz auf das gemeinsam Erreichte.

Meiner Freundin Janna Wende danke ich ebenfalls für die Korrektur und die einzigartige emotionale Unterstützung.

Zusammenfassung

Hintergrund: Frühgeburt ist weiterhin ein weltweites Problem. Insbesondere Frühgeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (VLBW) sind anfällig für zahlreiche neonatale Erkrankungen. Die Mortalität und Morbidität in dieser Gruppe von Neugeborenen ist deutlich höher als bei Reifgeborenen. Frühgeborene haben unter anderem aufgrund des noch nicht optimal ausgebildeten Immunsystems, häufiger Infektionen des Blutkreislaufes. Man unterscheidet bei der neonatalen Sepsis zwischen Early Onset Sepsis (EOS) und Late Onset Sepsis (LOS). Die Diagnose der Sepsis ist schwierig, da klinische Zeichen oft unspezifisch sind und Erreger in vielen Fällen nicht nachweisbar sind. Daher ist es wichtig, Risikofaktoren zu definieren, die mit einem erhöhten Auftreten einer neonatalen Sepsis assoziiert sind. Diese Studie konzentriert sich dabei auf die LOS und soll klären, ob eine EOS ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer LOS darstellt.

Methoden: In dieser retrospektiven Studie (Zeitraum 2008-2012) wurden nur Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm eingeschlossen, die mindestens eine dokumentierte bakterielle Infektion hatten. Die Frühgeborenen wurden abhängig von der Art Infektion in verschiedene Gruppen (alleinige EOS, alleinige LOS, EOS und LOS) aufgeteilt. Um potenzielle Risikofaktoren zu definieren, wurden diese Gruppen hinsichtlich folgender Faktoren miteinander verglichen: mütterliche Daten, perinatale und neonatale Daten, klinische Parameter, Laborwerte, Therapie und Auftreten von Begleiterkrankungen.

Ergebnisse: Eine EOS erhöht das Risiko für das Auftreten einer LOS ($p < 0.001$; OR 4,9 [CI-95% 2.4-10.1]). Im Studienzeitraum hatten 15,8% der VLBW eine EOS und 8,2% eine LOS. Die Mortalität lag bei den EOS-Fällen bei 16,4% bei den LOS-Fällen ist kein Kind gestorben. Bei der EOS war E.-coli der häufigste Erreger, bei den LOS-Episoden wurden hauptsächlich KoNS nachgewiesen. Frühgeborene, die an beiden Infektionen erkrankten, kamen mit einem niedrigeren Geburtsgewicht und niedrigerem Gestationsalter zur Welt als Kinder mit alleiniger LOS bzw. alleiniger EOS. Sie erhielten länger Sauerstoff, wurden länger beatmet, erhielten länger Antibiotika und waren länger hospitalisiert. Der Anteil an Zwillingen in dieser Gruppe war hoch. Die CRP-Werte (< 24 Std.) waren bei LOS-Episoden höher als bei den EOS-Episoden (30.3 vs. 8.6 mg/l; $p = 0.001$), sonst ergaben sich bei den Laborparametern keine relevanten Unterschiede. Bei den EOS-Episoden zeigte sich häufiger eine Hypertonie, bei den LOS-Episoden hingegen häufiger eine Tachykardie. Die Frühgeborenen mit beiden Infektionen

wurden vor der Infektion eher invasiv beatmet als Kinder mit alleiniger LOS, ein großer Anteil der Frühgeborenen zeigt respiratorische Zeichen. Typische Folge- bzw. Begleiterkrankungen (ROP, BPD, IVH) traten in allen Gruppen auf, insbesondere die ROP zeigte sich signifikant häufiger bei Kindern, die an beiden Infektionen erkrankten (LOS und EOS 33% vs. nur EOS 5%; $p=0,009$).

Diskussion: Das Risiko für eine LOS ist nach vorheriger EOS erhöht. Die unreifsten Frühgeborenen sind am anfälligsten für neonatale Sepsis und andere Erkrankungen. Die Diagnostik der Sepsis mit einzelnen klinischen Zeichen oder Laborparametern bleibt schwierig, neue diagnostische Möglichkeiten müssen noch weiter evaluiert werden. Die Therapie der Frühgeborenen sollte unter strengen Hygienerichtlinien erfolgen, um die Zahl der neonatalen Infektionen zu reduzieren.

Abstract

Background: Preterm birth is still a worldwide problem. Especially very low birth weight (VLBW) newborns are susceptible to neonatal diseases. Mortality and morbidity are markedly higher in preterms than in full-terms. One reason for that is the immature immune system, which makes preterms more vulnerable for bloodstream infections. Neonatal sepsis can be divided in two subforms: early onset sepsis (EOS) and late onset sepsis (EOS). Since clinical signs are often unspecific and pathogens can often not be identified, the diagnosis can be challenging. Consequently, it is important to identify risk factors which are associated with higher prevalence of neonatal sepsis. The focus in this study lies on risk factors for LOS and furthermore, it will be clarified if preterms with EOS are in higher risk to develop LOS.

Methods: Only preterms with a birth weight below 1500 grams and at least one documented episode of bacterial infection were included in this retrospective study. Depending on the kind of infection, the preterms were divided into special groups (only EOS, only LOS, EOS and LOS). To enable the definition of certain risk factors, the different groups were compared according to the following factors: maternal data, perinatal and neonatal data, clinical signs, laboratory parameters, therapy and prevalence of comorbidities.

Results: EOS increases the risk of developing an episode of LOS ($p < 0.001$; OR 4,9 [CI-95% 2.4-10.1]). In the studied period 15.8% VLBW newborns had EOS und 8.2% had LOS. The mortality within the EOS-cases was 16.4%; no preterm with LOS died. E.-coli was the most frequent pathogen in the EOS-episodes, CoNS were responsible for most of the LOS-cases. Preterms with both infections had a lower birth weight and a lower gestation age than children with only LOS or only EOS. This group had a longer period of oxygen supply, ventilation, antibiotic treatment and a longer hospital stay. There was a high percentage of twins in the group with both infections. The CRP-values (<24h) were higher in the LOS-episodes compared to the EOS-episodes (30.3 vs. 8.6 mg/l; $p = 0.001$). The other laboratory parameters did not show relevant differences. During the EOS-episodes hypotonia was more common in contrast to tachycardia in the LOS-episodes. A higher percentage of children with both infections had invasive ventilation before the LOS-episode and many children showed pathological respiratory signs. All groups had typical comorbidities (ROP, BPD, IVH), especially ROP appeared more frequent in newborns with both infections. (LOS and EOS 33% vs. sole EOS 5%; $p = 0.009$).

Conclusion: The risk to develop LOS is significantly higher after previous EOS. The most immature preterms have the highest susceptibility to neonatal sepsis and other diseases. The diagnosis by means of single clinical signs or laboratory parameters is still very difficult. New diagnostic possibilities have to be further evaluated. To reduce the numbers of neonatal sepsis, newborns should be treated according to strict hygiene-guidelines.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Very Low Birth Weight.....	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Prävalenz und Mortalität.....	5
1.1.3	Morbidität und Folgen	7
1.2	Sepsis Neonatorum.....	10
1.2.1	Epidemiologie.....	10
1.2.2	Mortalität	11
1.2.3	Pathogenese	12
1.2.4	Erregerspektrum	14
1.2.5	Klinische Manifestationen.....	15
1.2.6	Diagnostik.....	17
1.2.7	Differentialdiagnosen	20
1.2.8	Therapie.....	23
1.2.9	Morbidität	26
1.2.10	Bekannte Risikofaktoren für LOS:	27
1.3	Fragestellung und Zielsetzung	29
2	Material und Methoden.....	30
2.1	Studiendesign	30
2.2	Definition der Sepsis.....	31
2.3	Bestimmung der Risikofaktoren	32
2.4	Gruppenaufteilung	33
2.5	Statistische Auswertung	33
3	Ergebnisse	35
3.1	Studienpopulation	35
3.2	Keimspektrum.....	36
3.2.1	EOS	36

3.2.2	LOS.....	37
3.3	Inzidenz und Mortalität	39
3.3.1	LOS-Gruppe	39
3.3.2	EOS-Gruppe	39
3.4	EOS als Risikofaktor für LOS.....	40
3.5	Vergleich nur LOS vs. nur EOS	41
3.5.1	Perinatale Daten.....	41
3.5.2	Beatmung	41
3.5.3	Therapie und Hospitalisierung	42
3.5.4	Mütterliche Risikofaktoren	43
3.5.5	Begleiterkrankungen	44
3.5.6	Risikofaktor Zwillingsgeburt	45
3.6	Vergleich LOS mit EOS vs. nur EOS	46
3.6.1	Perinatale Daten.....	46
3.6.2	Beatmung	46
3.6.3	Therapie und Hospitalisierung	47
3.6.4	Mütterliche Risikofaktoren	48
3.6.5	Begleiterkrankungen	49
3.6.6	Risikofaktor Zwillingsgeburt	50
3.7	Vergleich LOS ohne EOS und LOS mit EOS	52
3.7.1	Perinatale Daten.....	52
3.7.2	Beatmung allgemein	53
3.7.3	Therapie und Hospitalisierung	54
3.7.4	Mütterliche Risikofaktoren	55
3.7.5	Begleiterkrankungen	56
3.7.6	Risikofaktor Zwillingsgeburt	57
3.8	Vergleich der LOS-Episoden mit den EOS-Episoden.....	58
3.8.1	Vergleich der Laborwerte.....	58
3.8.2	Vergleich der Klinischen Zeichen:	65

3.9	Vergleich der Episoden LOS mit EOS und LOS ohne EOS	66
3.9.1	Vergleich der Beatmungsparameter	66
3.9.2	Vergleich neonataler Daten zur LOS-Episode und Gesamthospitalisierung.....	67
3.9.3	Vergleich der Häufigkeiten	69
3.9.4	Körpertemperaturveränderungen bei Auftreten von LOS.....	70
3.9.5	Atmungsveränderungen.....	70
3.9.6	Kardiologische Symptome	71
3.9.7	Hautfarbenveränderungen und gastrointestinale Symptome.....	72
3.10	Zusammenfassung der Ergebnisse	73
4	Diskussion	75
5	Literaturverzeichnis	84

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Potenzielle Eintrittswege der Erreger in die Amnionhöhle aus (1).....	13
Abbildung 2: Nachgewiesene Erreger bei den EOS-Episoden	36
Abbildung 3: Nachgewiesene Erreger bei den LOS-Episoden	37
Abbildung 4: Nachweisort des Erregers bei den LOS-Episoden	38
Abbildung 5: Boxplot zur Sauerstoffgabe insgesamt (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)	54
Abbildung 6: Boxplot zum CRP-Wert am Tag Zwei (LOS- vs. EOS-Episoden)	59
Abbildung 7: Boxplot: Leukozyten Tag 2 (LOS- vs. EOS-Episoden)	60
Abbildung 8: Boxplot Leukozyten höchster Wert (LOS- vs. EOS-Episoden)	61
Abbildung 9: Boxplot: Neutrophile Granulozyten Tag 2 (LOS- vs. EOS-Episoden)	62
Abbildung 10: Boxplot: IT-Ratio am Tag 1 (LOS- vs. EOS-Episoden)	63
Abbildung 11: Boxplot: Thrombozyten niedrigster Wert (LOS- vs. EOS-Episoden).....	64
Abbildung 12: Gewicht bei Auftreten von LOS als Boxplot (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS) .	69

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Mortalität nach Geburtsgewicht in Deutschland zwischen 2008 und 2012 abgewandelt aus (39)	7
Tabelle 2: Differentialdiagnosen der neonatalen Sepsis nach Nizet et al. (86)	21
Tabelle 3: Daten zur Studienpopulation	35
Tabelle 4: Kreuztabelle EOS als Risikofaktor für LOS	40
Tabelle 5: Vergleich der perinatalen Daten (LOS ohne EOS vs. nur EOS)	41
Tabelle 6: Vergleich der Beatmung (LOS ohne EOS vs. nur EOS)	42
Tabelle 7: Vergleich Therapie und Hospitalisierung (LOS ohne EOS vs. nur EOS)	42
Tabelle 8: Vergleich der mütterlichen Risikofaktoren (LOS ohne EOS vs. nur EOS)	43
Tabelle 9: Begleiterkrankungen (LOS ohne EOS vs. nur EOS)	44
Tabelle 10: Vergleich Zwillingsgeburt (LOS ohne EOS vs. nur EOS)	45
Tabelle 11: Vergleich perinataler Daten (LOS und EOS vs. nur EOS)	46
Tabelle 12: Vergleich der Beatmung (LOS und EOS vs. nur EOS)	47
Tabelle 13: Vergleich Therapie und Hospitalisierung (LOS und EOS vs. nur EOS)	48
Tabelle 14: Mütterliche Risikofaktoren (LOS und EOS vs. nur EOS)	49
Tabelle 15: Begleiterkrankungen (LOS und EOS vs. nur EOS)	50
Tabelle 16: Vergleich der Zwillingsgeburten (LOS und EOS vs. nur EOS)	51
Tabelle 17: Vergleich der perinatalen Daten (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)	52
Tabelle 18: Vergleich der Beatmung (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)	53
Tabelle 19: Vergleich Therapie und Hospitalisierung (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)	54
Tabelle 20: Vergleich der mütterlichen Risikofaktoren (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)	55
Tabelle 21: Begleiterkrankungen (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)	57
Tabelle 22: Vergleich der Zwillingsgeburten (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)	57
Tabelle 23: Vergleich der CRP-Werte (LOS- vs. EOS-Episoden)	58
Tabelle 24: Vergleich der Leukozytenwerte (LOS- vs. EOS-Episoden)	60
Tabelle 25: Vergleich der neutrophilen Granulozytenwerte (LOS- vs. EOS-Episoden)	61
Tabelle 26: Vergleich der IR-Ratio-Werte (LOS- vs. EOS-Episoden)	63
Tabelle 27: Vergleich der Thrombozytenwerte (LOS- vs. EOS-Episoden)	64
Tabelle 28: Vergleich der klinischen Symptome (LOS- vs. EOS-Episoden)	65
Tabelle 29: Vergleich der Beatmungsparameter (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)	67

Tabelle 30: Neonatale Daten zur LOS-Episode und Gesamthospitalisierung (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)	68
Tabelle 31: Beatmungsunterschiede (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)	69
Tabelle 32: Körpertemperaturveränderungen (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)	70
Tabelle 33: Atmungsveränderungen (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)	71
Tabelle 34: Kardiologische Symptome (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS).....	71
Tabelle 35: Hautfarbenveränderungen und gastrointestinale Symptome (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)	72

Abkürzungsverzeichnis:

BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Kardiotokografie
ELBW	Extreme low birth weight
EOS	Early onset sepsis
GA	Gestationsalter
GBS	Streptokokken der Gruppe B
GG	Geburtsgewicht
IL	Interleukin
KoNS	Koagulase-negative Streptokokken
LOS	Late onset sepsis
NICU	Neonatal intensive care unit
OR	Odds ratio
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCT	Procalcitonin
PROM	Premature rupture of membranes
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor α
TPN	Totale parenterale Ernährung
VLBW	Very low birth weight
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Frühgeburt, das heißt die Geburt des Kindes vor Ende der 37. Schwangerschaftswoche, ist weiterhin ein weltweites Problem, sie ist eine der führenden Ursachen für perinatale Morbidität und Mortalität. (1)

1.1 Very Low Birth Weight

1.1.1 Definition

Es existieren verschiedene etablierte Möglichkeiten, Frühgeburt zu definieren. Einerseits gelten Neugeborene, die vor Ende der 37. Schwangerschaftswoche geboren sind, als Frühgeborene. (1) Andererseits definierte die WHO schon 1948 Frühgeburt mit einem Geburtsgewicht unter 2500 Gramm. (2) Die heterogene Gruppe der Frühgeborenen kann daher entweder nach Alter (Geburtsalter in Schwangerschaftswochen) oder nach Geburtsgewicht unterteilt werden.

Beim Geburtsalter wird unterschieden zwischen:

- Späte Frühgeburt (englisch near term oder late preterm): darunter fallen Neugeborene, die nach 34 bis 36 Schwangerschaftswochen geboren werden.
- Moderate Frühgeburt (engl. Moderate prematurity): 32-33 Wochen
- Schwerwiegende Frühgeburt (engl. severe prematurity): 28-31 Wochen
- Extreme Frühgeburt (engl. extreme prematurity): geboren mit einem Geburtsalter unter 28 Wochen (1)

Beim Geburtsgewicht wird unterschieden zwischen:

- Niedriges Geburtsgewicht (engl. low birth weight: LBW): Geburtsgewicht unter 2500 Gramm
- Sehr niedriges Geburtsgewicht (engl. very low birth weight: VLBW): Geburtsgewicht unter 1500 Gramm
- Extrem niedriges Geburtsgewicht (engl. extrem low birth weight: ELBW): Geburtsgewicht unter 1000 Gramm (2,3) Ursachen und Risikofaktoren

In der Geburtsheilkunde kann man die Ursachen einer Frühgeburt in drei Kategorien einteilen:

- 1) Es besteht eine Indikation auf Seiten der Mutter und/oder des Kindes, das Kind per Kaiserschnitt oder mittels eingeleiteten Wehen zur Welt zu bringen
- 2) Spontane frühzeitige Geburtswehen mit intakter Fruchtblasenmembran
- 3) Frühzeitiger Fruchtblasensprung (engl. preterm premature rupture of the membranes = PPROM)(1)

Eine andere Einteilung unterscheidet zwischen:

- 1) Iatrogen (Plazentainsuffizienz, Plazenta prävia, Plazenta Lösungen, Erkrankungen der Mutter)
- 2) Infektion und Blasensprung
- 3) Idiopathisch oder mechanische Ursachen (Überdehnung bei Mehrlingen, Hydramnion, Myome, Fehlbildungen des Uterus) (4)

Steer PJ fasst die Ursachen für Frühgeburt folgendermaßen zusammen:

- 1) Ursachen für spontane Frühgeburt (70%): Infektion/Entzündung, vorzeitiger Blasensprung, Mehrlingsschwangerschaft, Zervixinsuffizienz, Blutungen während der Schwangerschaft, Stress, Nährstoffmangel, soziale Ursachen
- 2) Ursachen für iatrogene Frühgeburt (30%): Hypertension, Diabetes, Blutungen während der Schwangerschaft, Intrauterine Wachstumsretardierung, fetale Herzfrequenz-Probleme (5)

Bei ca. der Hälfte der Frühgeburten ist die Ursache schlicht nicht zu klären. Allerdings scheinen Infektionen als Ursache eine wichtige Rolle zu spielen. Die Infektion von Eihöhle, Plazenta und Eihäuten, kurz Chorioamnionitis, kann durch klinische Zeichen, histologische Untersuchungen und die Kultur von Mikroorganismen identifiziert werden. Mikrobiologische Untersuchungen lassen darauf schließen, dass Infektionen für ca. 25% der Frühgeburten verantwortlich sind.(6) Zahlreiche weitere Faktoren wurden mit Frühgeburt in Verbindung gebracht, Murphy et al nennen folgende Hauptrisikofaktoren:

- Geburtshilfliche Probleme in der Vorgeschichte (vorhergehende Frühgeburt oder eine späte Fehlgeburt)
- Niedriger sozioökologischer Status

- Alleinerziehende Mutter
- Mehrlingsschwangerschaft
- Alter der Mutter unter 18 oder über 35 Jahre (7)

Body-mass-index:

Des Weiteren scheint sowohl ein zu niedriger als auch ein zu hoher body-mass-index bei den schwangeren Frauen mit Frühgeburt assoziiert zu sein. Frauen, die vor der Schwangerschaft einen niedrigen BMI hatten, haben ein erhöhtes Risiko für Frühgeburt. Spontane Frühgeburt, die durch ein zu geringes Gewicht der Mutter verursacht wurde, wird mit niedrigerem Blutvolumen und reduziertem Blutfluss im Uterus assoziiert. Fettleibigkeit kann zwar protektiv wirken, allerdings haben fettleibige Frauen ein höheres Risiko, Kinder mit kongenitalen Anomalien, wie z.B. Neural-Rohr-Defekten, zu gebären. Kinder mit derartigen Defekten werden mit größerer Wahrscheinlichkeit zu früh geboren. Außerdem entwickeln übergewichtige Frauen eher Präeklampsie und Diabetes, zwei Faktoren, die zu induziertem Schwangerschaftsabbruch und damit zu Frühgeburt führen können. (8-10)

Generell ist Fettleibigkeit als Risikofaktor eher umstritten. Bhattacharya et al. zeigten, dass bei Frauen mit einem BMI $>35 \text{ kg/m}^2$ die Gefahr, vor der 33 Schwangerschaftswoche zu gebären, erhöht ist (odds ratio – OR: 2,8). (11,12) Im Gegensatz dazu berichten Aly et al. bei Schwangeren mit erhöhtem BMI von einem Anstieg anderer Schwangerschaftskomplikationen (unter anderem Anämie, Hypertension und Diabetes), konnten jedoch keinen direkten Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und Frühgeburt zeigen. (11,13)

Gestationsdiabetes:

Gestationsdiabetes ist ein Risikofaktor für induzierte Frühgeburt. Insbesondere die Kombination mit Fettleibigkeit erhöht das Risiko für Frauen, zu früh zu gebären. (14,15) Ob Gestationsdiabetes auch einen Risikofaktor für spontane Frühgeburt darstellt, ist umstritten. (16) Hedderson et al. konnten in einer großen Kohorten-Studie zeigen, dass Gestationsdiabetes einen unabhängigen Risikofaktor für Frühgeburt darstellt. (17) Im Gegensatz dazu kamen Yogev et al. zu dem Ergebnis, dass die Rate von Frühgeburt bei Müttern mit Gestationsdiabetes nicht höher war als bei Müttern ohne Schwangerschaftsdiabetes. (18) Dennoch zeigten beide Studien einen Zusammenhang zwischen erhöhten Glukosewerten im

oralen Glukosetoleranztest oder höheren durchschnittlichen Glukosewerten im Blut und Frühgeburt.

Präeklampsie:

Präeklampsie (PE) ist einer der führenden Ursachen für Frühgeburt. Charakteristisch für diese Erkrankung ist ein gewöhnlich im dritten Trimester der Schwangerschaft neu aufgetretener Hypertonus.(19)

Eine Studie von Bakker et al. lieferte das Ergebnis, dass bei Frauen mit Präeklampsie das Risiko erhöht ist, Kinder zu gebären, die zu früh zur Welt kommen (OR= 5,89), bzw. ein niedriges Geburtsgewicht haben (OR= 8.94) oder zu klein für ihr Gestationsalter sind (OR=5,03). Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass erhöhter Blutdruck während der Schwangerschaft insbesondere mit fetaler Wachstumsretardation im dritten Semester und mit nachteiligem Geburtsoutcome assoziiert ist.(20)

Wiederholungsrisiko:

Ein weiterer Risikofaktor für Frühgeburt ist ein geringer Abstand zu einer vorrangegangenen Schwangerschaft, ein Intervall von unter sechs Monaten erhöht das Risiko um das Zweifache.(21,22)

Das Wiederholungsrisiko für eine erneute Frühgeburt schwankt zwischen 15 und 50%, abhängig von der Anzahl vorrangegangener Schwangerschaften und dem Schwangerschaftsalter. Ein Teil dieser wiederholten Frühgeburten kann wahrscheinlich auf persistierende oder wiederkehrende intrauterine Infektionen zurückgeführt werden. Mit Frühgeburt assoziierte Risikofaktoren, wie Diabetes, Hypertonus oder Fettleibigkeit, können zudem zwischen den Schwangerschaften persistieren und damit die Gefahr für eine erneute Frühgeburt beeinflussen.(1,23)

Zwillingsschwangerschaften oder künstliche Befruchtung:

Zwillingsschwangerschaften machen nur ca. 2-3% aller Geburten aus. Jedoch sind ca. 10-20 % aller Frühgeborenen Zwillinge, beziehungsweise werden etwa 60 % der Zwillinge zu früh geboren. Bei Mehrlingsschwangerschaften kommt es in fast allen Fällen zu einer Frühgeburt. (24,25)

Erfolgreiche künstliche Befruchtungen haben in den letzten Jahren zu einer zunehmenden Zahl an Mehrlingsschwangerschaften geführt, allerdings haben auch Schwangerschaften mit einem einzelnen Kind nach künstlicher Befruchtung ein erhöhtes Risiko für Frühgeburt. (1,26),

Vaginale Blutungen und Placenta praevia:

Vaginale Blutungen, die durch Plazentaablösung oder Placenta praevia verursacht wurden, werden mit einem hohen Risiko für Frühgeburt in Verbindung gebracht. Allerdings können auch Blutungen im ersten oder zweiten Trimester, die auf andere Ursachen zurückzuführen sind, zu einem höheren Frühgeburtsrisiko führen. (1,27)

Auch eine aktuelle Studie aus Graz zeigt, dass Frauen mit schweren Formen der Placenta praevia ein signifikant höheres Risiko für Frühgeburt und ein Geburtsgewicht unter 2500 Gramm haben. (28)

Soziale Faktoren oder Drogenkonsum

Mütter die im hohen Maße psychologischem oder sozialem Stress ausgesetzt sind, haben ein höheres Risiko, zu früh zu gebären. Ob Depressionen das Risiko erhöhen, ist umstritten, mehrere Studien zeigen allerdings einen Zusammenhang zwischen Depression und Frühgeburt. (29,30)

Hoher Alkoholkonsum ist ein Risikofaktor für Frühgeburt, allerdings haben Mütter mit niedrigem bis moderatem Alkoholkonsum im Vergleich zu abstinenten Müttern kein erhöhtes Risiko, zu früh zu gebären. Ein erhöhtes Risiko besteht auch bei Frauen, die regelmäßig Kokain oder Heroin konsumieren. (31-33)

1.1.2 Prävalenz und Mortalität

Zahlen aus den USA und Europa haben gezeigt, dass Frühgeburt häufig der Grund für eine erhöhte Mortalität der Neugeborenen darstellt.

Im Jahr 2012 sind in den USA 3.952.937 Millionen Kinder geboren worden, davon sind 11,54% zu früh (vor Ende der 37. Schwangerschaftswoche) geboren, 7,99 % hatten ein niedriges (LBW; <2500 Gramm) und 1,42% hatten ein sehr niedriges Geburtsgewicht (VLBW <1500 Gramm). (34)

In einer aktuelleren Veröffentlichung wird der Anteil an Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm mit 1,5% beziffert, diese Gruppe der Frühgeborenen ist jedoch für über 50% der Mortalität im Kindesalter verantwortlich. (35)

Der European Perinatal Health Report 2010 vergleicht maternale und neonatale Daten aus vielen europäischen Ländern. Die Rate an Frühgeborenen im Jahr 2010 variiert innerhalb Europas zwischen 5% (4,6% in Estland) und 10 % (9,3% in Zypern). Österreich liegt mit 7,1 %

gleichauf mit Deutschland im Mittelfeld. 5,8 % der Lebendgeborenen in Österreich hatten ein Geburtsgewicht unter 2500 Gramm (LBW), die Zahl hat im Vergleich zu 2004 um 0,2 % zugenommen. Europaweit variiert die Rate zwischen 3,4 % und 9,4%. Ein sehr niedriges Geburtsgewicht (VLBW) hatten in Österreich 1,4 % der Kinder. Der Anteil von VLBW-Kindern variierte in Europa zwischen 0,3 (Island) und 1,4 % (Ungarn). Die Länder im Norden Europas (Dänemark, Estland, Irland, Litauen, Finnland, Schweden und Norwegen) hatten die niedrigsten Raten an Frühgeborenen und die geringsten Anteile an LBW- bzw. VLBW-Kindern. (36)

Die neonatale Mortalität unterscheidet sich weltweit in extremer Art und Weise. Von 1000 Kindern die im Jahr 2000 weltweit in der neonatalen Periode gestorben sind, sind 99% in Ländern mit niedrigen oder mittleren durchschnittlichen Einkommen gestorben, hingegen nur ein Prozent in Ländern mit hohem Einkommen. (37)

Die Mortalität für VLBW-Kinder in den USA ist von 14,3% im Jahr 2000 auf 12,4% im Jahr 2009 zurückgegangen. 2009 lag die Mortalitätsrate bei Kindern zwischen 501 und 750 Gramm Geburtsgewicht (GG) bei 36,6%, im Vergleich dazu bei 11,7% für Kinder mit 751 bis 1000 Gramm GG bei 5,7% für Kinder mit 1001 bis 1250 Gramm und bei 3,5% für Kinder von 1251 bis 1500 Gramm. (35)

Isayama et al. verglichen in einer Studie die Mortalität bei VLBW-Kindern zwischen einem kanadischen und einem japanischen neonatalen Netzwerk in den Jahren 2006 bzw. 2005. Die Mortalität für alle Kinder unter 1500 Gramm war in Kanada mit 10,5% deutlich höher als in Japan (5,5%). (38)

Zahlen aus Deutschland zeigen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Mortalität. In den Jahren 2008-2012 lag die Mortalität bis zum 28. Lebenstag bei allen Geburten in Deutschland bei 0,2% bzw. bei 0,3% innerhalb des ersten Lebensjahres. Laut dieser Studie sind 0,09 % der Kinder mit einem GG über 2500 Gramm innerhalb des ersten Jahres gestorben, jedoch 3,7% mit einem GG zwischen 1000-1499 Gramm, 17,6% bei den Kindern mit einem GG zwischen 500-999 Gramm, und 69,9% der Kinder mit einem GG unter 500 Gramm. Es besteht somit eine negative Korrelation zwischen Geburtsgewicht und Mortalität. Bei sinkendem Geburtsgewicht steigt gleichzeitig die Mortalität. (39)[Tabelle 1]

Tabelle 1: Mortalität nach Geburtsgewicht in Deutschland zwischen 2008 und 2012 abgewandelt aus (39)

Gewicht in Gramm	Gestorben -28. LT in %	Gestorben 1. LJ in %	Totgeboren in %
<500	61,2	69,9	Keine Daten
500-999	14,4	17,6	21,2
1000-1499	2,4	3,7	6,3
1500-1999	0,9	1,3	2,8
2000-2499	0,3	0,5	0,9
>2500	0,04	0,09	0,1
Gesamt	0,2	0,3	0,4

LT = Lebenstag, LJ = Lebensjahr

1.1.3 Morbidität und Folgen

Frühgeburt hat in entwickelten Ländern zugenommen und ist Grund für verschiedene Komplikationen. Viele VLBW-Frühgeborene erleiden während ihres ersten Krankenhausaufenthaltes bedeutende Begleit- oder Folgeerkrankungen, dazu zählen Infektionen des Blutes oder des zentralen Nervensystems, Nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Intraventrikuläre Blutungen (IVH), Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), periventrikuläre Leukomalazie (PVL) und Frühgeborenenretinopathie (ROP). (35)

Diese Erkrankungen sind mit Behinderungen der neurologischen Entwicklung assoziiert. Dazu zählen Zerebralparese, kognitive Verzögerungen oder Defizite, Hörverlust und visuelle Beeinträchtigungen. (40-47)

Die Überlebensraten bei sehr frühen Geburten haben als Folge technischen Fortschritts und gemeinsamen Anstrengungen von Gynäkologen bzw. Geburtshelfern und Neonatologen zugenommen. Es steigt also die Zahl der Frühgeborenen, diese sind trotz des technischen Fortschrittes anfälliger für Folgeerkrankungen als Reifgeborene. (48)

Die erhöhte Morbidität führt zu zusätzlichen diagnostischen, therapeutischen und chirurgischen Interventionen, verursacht psychischen Stress bei den betroffenen Familien, erhöht die Dauer des Krankenhausaufenthalts, das Risiko für eine erneute Hospitalisierung und die Kosten. (35,49-54)

Stoll et al. untersuchten das Outcome von VLBW-Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 22-28 Wochen. In dieser Studie wurde Morbidität als Auftreten mindestens einer der folgenden Erkrankungen definiert: Intraventrikuläre Blutung (IVH), Periventrikuläre Leukomalazie (PVL), Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) Infektion (LOS oder EOS) oder Frühgeborenenretinopathie $\geq$ Stufe 3. Von allen untersuchten Frühgeborenen überlebten 72% bis zur Entlassung, jedoch nur 37% ohne Morbidität. Mit zunehmendem Geburtsalter (GA) nahmen der Anteil an Überlebenden und auch der Anteil der Überlebenden ohne Morbidität zu. Von den Kindern mit einem Gestationsalter von 22 Wochen überlebten nur 6 %, keines davon ohne Morbidität. Die Überlebensrate generell stieg auf 55% in der Gruppe mit einem GA von 24 Wochen, und auf 92% bei einem GA von 28 Wochen. Neun Prozent der Kinder mit einem GA von 24 Wochen überlebten ohne Morbidität, bei der Gruppe mit einem GA von 28 Wochen lag der Anteil bei 57%. (55)

Männliche VLBW-Frühgeborene haben hinsichtlich Mortalität und Morbidität einen signifikanten Nachteil im Vergleich zu weiblichen Frühgeborenen. (56) Beispielsweise ist die Inzidenz für ein Respiratory Distress Syndrom (RDS = Atemnotsyndrom) und die damit assoziierten Folgeerkrankungen wie Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) und intra- bzw. periventrikulären Blutungen (intra- bzw. periventrikuläre Hämorrhagie IVH, PVH) bei Jungen häufiger. (57)

Diese Beobachtungen treffen auf jede Geburtsgewichtsklasse und jedes Geburtsalter zu. (56) Frühgeburt stellt auch einen Risikofaktor für virale Infektionen dar, beispielsweise für Infektionen mit dem Respiratory syncytial virus (RSV). RSV ist wiederum einer der führenden Ursachen für eine virale Infektion der unteren Atemwege. (58)

In dem Vergleich zwischen einem kanadischen und einem japanischen neonatalen Netzwerk zeigten sich folgende Folge- bzw. Begleiterkrankungen. Eine schwere zerebrale Schädigung (IVH Grad 3 oder 4 oder PVL) hatten 11,4% aller VLBW-Frühgeborenen in Kanada, in Japan hingegen nur 8,0%. Eine Bronchopulmonale Dysplasie trat bei 12,3 % der Kinder in Kanada und bei 14,6 % in Japan auf. Eine schwergradige Frühgeborenenretinopathie (Stufe 4 oder 5) zeigte sich bei 6,2% der VLBW-Kinder in Kanada und bei 10% in Japan. Eine nekrotisierende Enterokolitis entwickelte sich bei 5,9% in Kanada und bei 1,6% der VLBW-Frühgeborenen in Japan. Bei 16,6% der Frühgeborenen in Kanada und bei 5 % der Frühgeborenen in Japan trat eine LOS auf.

Der Anteil, bei dem Folgeerkrankungen auftraten, war in beiden Netzwerken umso größer, je niedriger das Gestationsalter war. Beispielsweise trat in der Gruppe mit einem Gestationsalter von 25-26 Wochen bei 30,4% in Kanada bzw. bei 8,1% in Japan eine LOS auf, in der Gruppe von Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 29-32 Wochen nur bei 8,1% der Frühgeborenen in Kanada und bei 2,1% in Japan. (38)

Auch der Faktor, ob ein Frühgeborenes als Zwillings- oder als Drilling geboren wird, spielt für das Auftreten von Begleiterkrankungen eine Rolle. Laut einer Studie in Graz ist im Vergleich zu Einlingen eine Zwillingschwangerschaft mit einem zweifach erhöhten Risiko eine Periventrikuläre Leukomalazie zu entwickeln assoziiert. Drillingsschwangerschaften sogar mit einem sechsfach erhöhten Risiko. (59)

Langfristige Folgen

Frühgeburt hat zudem auch langfristige Konsequenzen und kann die schulische Entwicklung der Kinder beeinflussen. In einer Studie in Berlin konnte gezeigt werden, dass bei Kindern mit normalem Geburtsgewicht (3000-4500 Gramm) im Alter von 5 bis 6 Jahren der Anteil der Kinder, die spezielle schulische Förderung benötigen, deutlich geringer ist als bei Kindern mit niedrigerem Geburtsgewicht. Er lag in dieser Gruppe bei 5,1%, im Vergleich dazu lag der Anteil bei der Gruppe mit einem Geburtsgewicht von 1250-1499 Gramm bei 21,1 % und bei der Gruppe mit einem GG unter 750 Gramm bei 35,6%. Die spezielle Förderung erhalten Kinder in Berlin, wenn sie bei mindestens einer der folgenden Kriterien Defizite zeigen: Sehen, Hören, körperliche und motorische Entwicklung, Sprachentwicklung, Autismus, geistige Entwicklung, Lernverhalten und sozial-emotionale Entwicklung. (60)

Die Nachteile von Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen sind auch im Erwachsenenalter noch nachweisbar.

Zudem benötigen Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm (ELBW) durchschnittlich ein zusätzliches Jahr in der Schule, um sich für eine Arbeitsstelle oder eine weiterführende Ausbildung zu qualifizieren. Ihr Einkommen ist um 25% niedriger als bei einer Kontrollgruppe von Reifgeborenen. (61)

Junge Erwachsene (23 Jahre), die mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (VLBW) und zu früh geboren wurden, besitzen schlechtere fein- und grobmotorische Fähigkeiten als gleichaltrige Erwachsene, die als Reifgeborene mit normalem Geburtsgewicht zur Welt gekommen sind. (62) Die Folgen der Frühgeburt können sich somit auf das ganze Leben auswirken.

1.2 Sepsis Neonatorum

VLBW-Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen des Blutkreislaufes.

Neonatale Sepsis wird als invasive Infektion des Blutkreislaufes definiert, die innerhalb der ersten 90 (120) Lebenstage auftritt. Tritt sie in den ersten drei Lebenstagen (72h) auf, wird sie als Early Onset Sepsis (EOS), ab dem vierten Lebenstag bis zum 90. bzw. 120. Lebenstag als Late Onset Sepsis (LOS) bezeichnet. (63)

1.2.1 Epidemiologie

EOS

Die Inzidenz für die EOS ist abhängig von dem Geburtsgewicht der Neugeborenen.

In den USA liegt die Inzidenz einer mit einer positiven Blutkultur bewiesenen EOS zwischen 0,77 und 1 Fällen von 1000 Lebendgeburten. (64-66). Die Inzidenz steigt mit abnehmendem Geburtsgewicht und abnehmendem Gestationsalter. Bei späten Frühgeburten (late preterm, Gestationsalter zwischen 34 und 36 Wochen) liegt die Inzidenz bei 4,4 pro 1000 Lebendgeburten. (64) Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm ist die Inzidenz deutlich höher. Weston et al. berichten in der Gruppe von Kindern mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000 und 1500 Gramm von einer Inzidenz von 8 auf 1000 Lebendgeburten, bei der Gruppe mit einem GG unter 1000 Gramm sogar von 26 Fällen auf 1000 Lebendgeburten. (66)

In einer Studie des German Neonatal Networks (GNN) hatten 0,6% der VLBW-Frühgeborenen eine EOS. (67) Bei einer Kohorte aus mehreren europäischen Ländern trat bei 2,7% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm eine EOS auf. (68)

LOS

Generell hängt die Inzidenz auch bei der LOS stark von Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht ab. In einer großen Studie von Wynn et al. hatten von den Frühgeborenen mit einem GA von unter 25 Wochen 52% eine LOS. In der Gruppe mit einem GA zwischen 25 und 28 Wochen lag der Anteil bei 30% und bei den Kindern mit einem GA über 29 Wochen bei 10%. (69)

Stoll et al berichteten im Jahr 2002, dass circa 21% der VLBW-Frühgeborenen an einer LOS erkranken. Insbesondere bei Kindern mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (401-750 g) war der Anteil mit 43 % sehr hoch, mit zunehmendem Gewicht nahm der Anteil signifikant ab, 28% bei einem Gewicht zwischen 751 bis 1000 g, 15% bei Kindern mit einem Gewicht zwischen 1001 und 1250 g und 7% bei einem Gewicht zwischen 1251 und 1500 g. (70)

Ähnliche Zahlen lieferte eine aktuellere Studie des deutschen Frühgeborenen-Netzwerkes, hier hatten 9,6% der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm eine LOS. (67)

1.2.2 Mortalität

Generell sinkt die Mortalitätsrate sowohl bei EOS als auch bei der LOS mit zunehmendem Geburtsgewicht und Gestationsalter.

In einer US-amerikanischen Studie aus dem Jahr 2005 starben 35% der VLBW-Frühgeborenen mit einer EOS. (71)

Al-Taïar et al berichten bei Frühgeborenen aus China, Malaysia, Hong Kong und Thailand von einer Mortalität von 7% bei den EOS-Fällen und 16% bei den LOS-Fällen. (72)

Laut einer aktuellen Studie starben nach einer EOS 53% der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm, bei einem GG über 2000 Gramm mit 8% deutlich weniger. Bei den LOS-Fällen starben 30% der Kinder, die mit einem GG unter 1000 Gramm geboren wurden, und 8% bei einem GG über 2000 Gramm. (73)

Die Mortalität kann zudem durch die Art der Erreger oder das gleichzeitige Auftreten von LOS und EOS beeinflusst werden.

In einer großen Kohorte von VLBW-Frühgeborenen zeigte sich in der EOS-Gruppe eine Mortalität von 26%, bei der LOS-Gruppe starben 15%. (74,75) Die Mortalität unterscheidet sich auch zwischen den einzelnen Erregern. Bei den LOS-Fällen, bei denen KoNS nachgewiesen wurden, lag sie bei 9,4%, bei Escherichia Coli bei 17,9% und bei Pseudomonas sp. bei 35%. (74)

In der Studie von Wynn et al sind bis zum 120. Lebensstag 29% der VLBW-Frühgeborenen mit alleiniger LOS gestorben, ging der LOS eine EOS voran, lag der Anteil bei 39%. (69) Im Vergleich mit VLBW-Frühgeborenen ohne Infektion war die Mortalität bei der Gruppe mit LOS deutlich erhöht (7% vs. 18%).(70)

1.2.3 Pathogenese

Neugeborene und insbesondere Frühgeborene sind relativ immungeschwächt, zum einen, weil das Immunsystem selbst noch unreif ist, zum anderen ist die plazentare Übertragung der mütterlichen Antikörper begrenzt. (63)

Das angeborene Immunsystem vermittelt eine sofortige immunologische Antwort, auch wenn zuvor noch kein Kontakt zu einem spezifischen Pathogen bestand. Im Vergleich zu Erwachsenen ist die Fähigkeit, inflammatorische Zytokine zu produzieren, bei Zellen von Neugeborenen vermindert. (63,76)

Des Weiteren sind die Zahl bzw. die Funktionen von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und dendritischen Zellen insbesondere bei Frühgeborenen geringer. (63,77-79)

Die allgemeine reduzierte Zytokinproduktion in Neugeborenen führt zu einer geringeren Aktivierung von natürlichen Killerzellen. Diese Beeinträchtigungen des angeborenen Immunsystems führen zu einer erhöhten Anfälligkeit für bakterielle und virale Infektionen. (63)

Der erworbene Teil des Immunsystems ist dafür verantwortlich, spezifische Pathogene zu eliminieren, auch dieser Teil ist bei Neugeborenen und insbesondere Frühgeborenen noch sehr unreif. (63) Zum Beispiel ist die Produktion von T-Lymphozyten verzögert und die Kapazität von B-Lymphozyten liegt nur bei ca. 10% im Vergleich mit Erwachsenen. (79) Außerdem ist die Übertragung von mütterlichen Immunglobulin G (IgG) umgekehrt proportional zum Gestationsalter, dadurch ist die Reaktion des Neugeborenen auf bestimmte Pathogene limitiert. (63,80,81)

Im ersten Trimester wird nur eine minimale Menge von IgGs zum Fötus transportiert und die Menge nimmt erst in den späteren Schwangerschaftsabschnitten zu. (82) Daher fehlt Frühgeborenen humoraler Schutz gegen bestimmte Erreger, während Reifgeborene durch die erfolgte transplazentare Übertragung besser geschützt sind. (63,79)

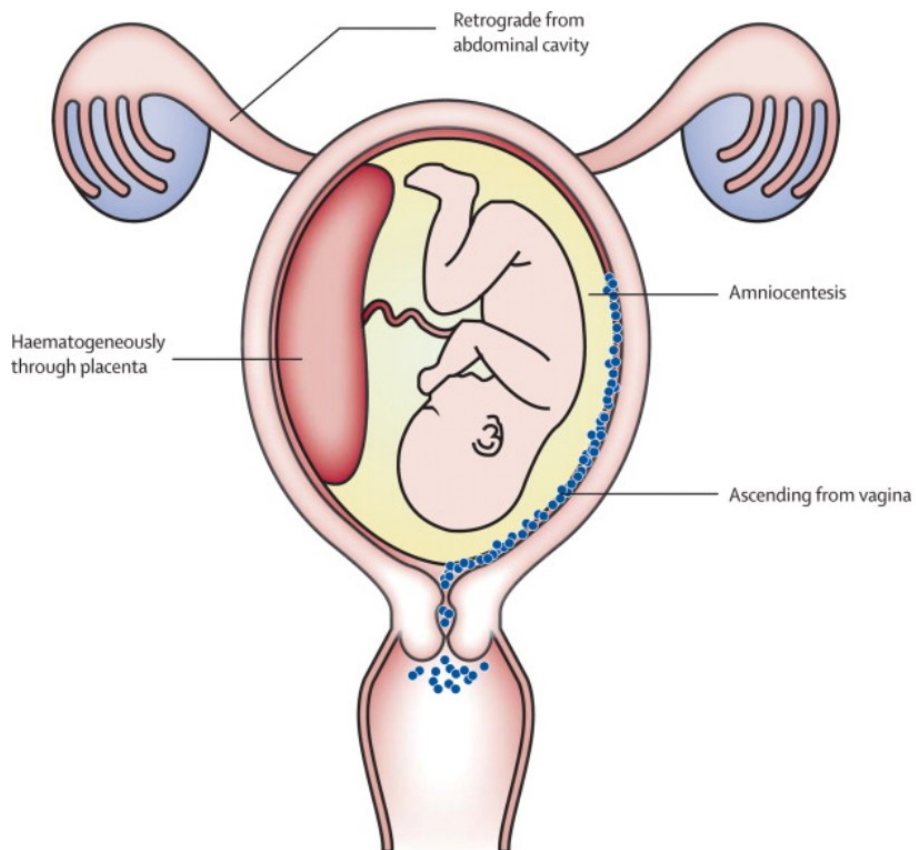
Wege der Erreger:

Insbesondere für die EOS gilt die Annahme, dass die Erreger durch die Amnionhöhle zum Fötus gelangen können. Dafür kommen mindestens vier Möglichkeiten in Frage (**Abbildung 1**):

- 1) Aufsteigend von Vagina und Cervix
- 2) Hämatogene Übertragung durch die Plazenta

- 3) Invasive Untersuchungsmethoden (z.B. Amniozentese)
- 4) Retrograde Übertragung aus Abdominalhöhle über die Eileiter (1,83,84)

Abbildung 1: *Potenzielle Eintrittswege der Erreger in die Amnionhöhle aus (1)*



Am häufigsten ist wahrscheinlich der aufsteigende Weg, bei den Bakterien (z.B. Ureaplasmen) aus der Vagina über die Cervix in den Uterus gelangen und dort eine Infektion auslösen, die primär zu einer Amnionitis und in weiterer Folge zur einer Infektion des Fötus und zu einer Frühgeburt führen können. (85,86)

Auch Streptokokken der Gruppe B (GBS) können durch mikroskopisch kleine Defekte in den Amnionmembranen oder auch durch rupturierte Membranen in den Uterus gelangen. Allerdings kann es auch während der Passage des Geburtskanals, bei Frauen deren Genitaltrakt mit GPS oder anderen Bakterien besiedelt sind, zu einer Übertragung kommen. (86,87)

Kommt es nach der Geburt zu einer Infektion, sind eher andere Infektionswege von Bedeutung.

Bei den meisten LOS-Fällen ist die Quelle der Erreger aus der Krankenhausumgebung, wie etwa andere Kinder, das Pflegepersonal oder die Mutter des Kindes. Allerdings können die Erreger auch von kontaminierten Beatmungsgeräten oder sonstigen eingesetzten Maschinen stammen. (88) Zusätzlich könnte bei diesen Übertragungswegen eine Rolle spielen, dass die Frühgeborenen neben dem unreifen Immunsystems auch durch eine ineffektive Hautbarriere für Infektionen empfänglicher sind. (89,90)

Bakterien können über verschiedene Wege in den Körper des Neugeborenen gelangen, wie z.B. über zentrale Venenzugänge oder Beatmungstuben. (91) Eine weitere potentielle Eintrittspforte für Erreger scheint der Darm zu sein. Die Darmmukosa ist bei Frühgeborenen noch nicht optimal ausgebildet und stellt nur eine geringe Barriere für Erreger dar. Die fäkale Flora wird bei Neugeborenen von Koagulase-negativen Staphylokokken dominiert, diese gehören zu den häufigsten Erregern der LOS, es ist daher wahrscheinlich, dass diese Bakterien durch die Mukosa des Darms translozieren können und eine systemische Reaktion hervorrufen. (90)

1.2.4 Erregerspektrum

EOS

Betrachtet man alle Neugeborenen mit einer EOS sind Gruppe B Streptokokken (GBS) und *Escherichia Coli* die am häufigsten nachgewiesenen Erreger. Zusammen sind sie für schätzungsweise 70% der EOS-Fälle verantwortlich. Weitere Erreger, die zu eher geringen Prozentzahlen als Ursache für eine EOS nachgewiesen werden, sind andere Streptokokken (meist aus der Streptokokkus viridans-Gruppe, aber auch *Streptokokkus pneumoniae*), *Staphylokokkus aureus*, *Enterokokkus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Haemophilus influenzae* und *Listeria monocytogenes*. (66,92,93)

Trotz des großen Aufwands, die Kolonisation mit GBS während der Schwangerschaft zu erkennen und kolonialisierte Müttern mit einer geeigneten GBS-Prophylaxe zu versorgen, können nicht alle Infektionen verhindert werden, und daher sind GBS weiterhin die häufigsten Erreger der EOS bei Reifgeborenen. (63)

Bei Frühgeborenen oder VLBW-Frühgeborenen ist der Anteil, den *E. coli* und andere gram-negative Erreger zu dieser Krankheit beitragen, erhöht, womit die gram-negative Sepsis die häufigste Ätiologie für diese Population darstellt. (66,74)

LOS

Im Gegensatz zur EOS ist LOS meistens eine nosokomiale Infektion, das heißt die Erreger stammen aus dem Krankenhausumfeld, und wird seltener von Erregern der Mutter verursacht. (94)

Vor 1980 waren die wichtigsten Erreger noch *Staphylokokkus aureus* und *Enterobacteriaceae*, heute sind Koagulase-negative Staphylokokken (KoNS) die am häufigsten nachgewiesenen Erreger der LOS. (95)

Laut Dong et al. wurden in industrialisierten Ländern (unter anderem USA, Deutschland und Australien) bei 53,2 bis 77,9 Prozent und in Entwicklungsländern (unter anderem Taiwan, Kuwait und Mexiko) bei 35,5 bis 47,4 Prozent der Fälle KoNS als Erreger nachgewiesen. (96)

Weitere Erreger der LOS sind: *Staphylokokkus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, Enterokokken, *Pseudomonas aeruginosa* und Streptokokken der Gruppe B. (97)

Bei circa einem Drittel der LOS-Fällen können gram-negative Erreger (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, Enterokokken) nachgewiesen werden. Die Übertragung dieser Erreger kann durch das medizinische Personal, Kolonisation des Gastrointestinaltraktes, Kontamination von parenteraler Ernährung oder Blasenkatethern erfolgen. (63,98,99)

Auch bei der Gruppe der VLBW-Neugeborenen sind KoNS die am häufigsten nachgewiesenen Erreger, sie sind für ca. 22-55 Prozent der LOS Fälle verantwortlich. In vier bis acht Prozent ist *Staphylokokkus aureus* für die Infektion verantwortlich. (63,100,101)

1.2.5 Klinische Manifestationen

Das klinische Bild der neonatalen Sepsis ist oft unspezifisch und variabel, die Zeichen sind oft diskret und bleiben dadurch unerkannt. Ein wichtiger Hinweis ist der subjektive Eindruck von Pflegekräften oder Ärzten, dass sich das Kind mit einem ‚schlechten Aussehen‘ präsentiert. (86,91,102). Allerdings können folgende Symptome aus unterschiedlichen Organsystemen in verschiedenen Ausprägungen auftreten, teilweise aber auch komplett fehlen. (88)

Temperatur:

Neben normaler Temperatur können sich sowohl Hyperthermie als auch Hypothermie präsentieren. Allerdings zeigt sich bei Reifgeborenen eher eine Hyperthermie (rektale

Temperatur über 38 °C), bei Frühgeborenen tritt hingegen öfter Hypothermie (unter 36 °C) auf. Teilweise werden auch Temperaturinstabilitäten, also Veränderungen der Körpertemperatur von über 0,5 °C innerhalb von 24 Stunden beschrieben. (86,102,103)

Respiratorische Zeichen:

Zu den respiratorischen Symptomen werden Tachypnoe (Atemfrequenz über 60 pro Minute), Dyspnoe, Apnoe Nasenflügeln, interkostale Einziehungen, Rasselgeräusche oder auch verminderte Atemgeräusche gezählt. (86)

Kardiozirkulatorische Zeichen:

Es können sowohl Tachykardien (Herzfrequenz über 180 pro Minute), Bradykardien (Herzfrequenz unter 60) als auch Arrhythmien auftreten. Anzeichen für eine unzureichende periphere Perfusion sind oft durch eine verlängerte Rekapillarierungszeit (über 2 bzw. 3 Sekunden) und Zyanose gekennzeichnet. In einigen Fällen haben die Neugeborenen auch einen niedrigen Blutdruck. (86,103)

Neurologische Zeichen:

Die Neugeborenen können lethargisch wirken oder sich mit Irritabilität bzw. Hyperexzitabilität präsentieren. Es kann sowohl eine Hyper- aber auch Hypertonie der Muskulatur auftreten. Teilweise sind die Kinder sehr berührungsempfindlich, die Fontanelle kann vorgewölbt sein. Zudem kann die Sepsis in manchen Fällen auch zu schwerwiegenden Komplikationen wie etwa Krampfanfällen führen. (63,104)

Gastrointestinale Zeichen:

Gastrointestinale Symptome können sich durch ein schlechtes Trinkverhalten, Würgen Erbrechen, Blähungen oder Durchfall präsentieren. Des Öfteren zeigt sich auch eine Lethargie beim Füttern des Kindes. (86,105)

Hautveränderungen:

Die Haut des Neugeborenen wirkt oft blass oder gräulich oder es zeigt sich eine Zyanose oder ein Ikterus. Die Bakteriämie kann zusätzlich zu Zellulitis, Abszessen, Purpura, Petechien, Sclerema, Erythema multiforme oder einer Entzündung des Bauchnabels führen. (86,102,105)

Generell sind einzelne Symptome für die Diagnose zu unspezifisch, treten jedoch mehrere Symptome gleichzeitig auf, erhöht sich die Sensitivität. (103)

1.2.6 Diagnostik

Die Diagnostik und die Identifizierung der verursachenden Bakterien der neonatalen Sepsis stellen immer noch eine große Herausforderung dar. (106)

Klinische Symptome sind sehr variabel, die Ergebnisse von Blutkulturen kommen oft erst verspätet und liefern nicht immer eindeutige Resultate. Faktoren wie niedrige Bakteriämie, kleine Blutinokulationsvolumina und vorausgegangene Antibiotikatherapie der Mutter während der Geburt oder des Kindes nach der Geburt, beinhalten zusätzliche Schwierigkeiten.(106-109)

Blutkultur als Nachweis:

Trotzdem ist die Blutkultur weiterhin der ‚Goldstandard‘ für die Diagnostik einer Neugeborenensepsis. Sie ist jedoch zeitaufwendig und kann sowohl falsch positive als auch falsch negative Ergebnisse liefern. Dies ist auch teilweise auf die Schwierigkeiten zurückzuführen, zwischen einer tatsächlichen KoNS-Infektion und einer Kontamination der Blutkultur zu unterscheiden. Außerdem gelingt nur in ca. 5-10% der als bakterielle Infektionen gewerteten Fälle ein positiver Nachweis mittels Blutkultur. (96,110)

Eine Blutkultur liefert frühestens nach 18-24 Stunden ein Ergebnis, was für die direkte Entscheidung, ob eine Antibiotikatherapie gestartet werden soll, oft nicht hilfreich ist. (111)

Aufgrund der Mortalität und potentiellen negativen Outcome bei bakteriellen Infektionen ist eine schnell verfügbare und genaue Diagnose von großer Bedeutung. (96)

Der Ideale Biomarker:

Die Limitierungen der Blutkultur haben zu einer intensiven Forschung nach Biomarkern für die Diagnose der neonatalen Sepsis geführt. (96,110)

Um als idealer Biomarker dienen zu können, sollten diverse Kriterien erfüllt werden: ein möglichst geringes Blutvolumen, hohe Sensitivität und Spezifität, hohe negative und positive prädiktive Werte, eine kurze Labordurchlaufzeit, eine 24-Stundenverfügbarkeit am Krankenbett und ein vertretbarer Preis. Bis heute konnte kein einzelner Biomarker all diese Kriterien erfüllen. Die Kombination von mehreren Biomarkern wie die Gesamtanzahl

neutrophiler Granulozyten, I/T-Ratio (Anteil unreifer Granulozyten, an der Gesamtanzahl der Granulozyten), und C-reaktives Protein (CRP) können eine schnelle und genaue Diagnose einer LOS ermöglichen. (96,112)

Zytokine:

Zytokine sind wichtige chemische Vermittler, die bei Reifung von Stammzellen im Knochenmark, bei der Regulierung der inflammatorischen Kaskade und bei Reaktionen des angeborenen und adaptierten Immunsystems involviert sind. (113)

Das C-reaktive Protein ist eines dieser Zytokine und wurde schon eingehend untersucht und als Biomarker eingesetzt. Einige Studien berichten allerdings, dass optimale Sensitivität und Spezifität erst in einem Zeitfenster zwischen 24 und 48 Stunden nach Auftreten der Symptome erreicht werden. Allerdings können serielle Messungen von CRP über zwei bis drei Tage die diagnostische Leistung von CRP deutlich steigern. (110,114,115)

Die Erhöhung von CRP-Werten ist teilweise schwierig zu interpretieren, insbesondere bei der EOS, da Faktoren wie PROM, mütterliches Fieber, schwangerschafts-induzierter Bluthochdruck, pränatale Steroidverabreichung und fetaler Distress ebenfalls eine Erhöhung von CRP verursachen können. (63,116,117)

Des Weiteren könnte es auch zu physiologischen Variationen der CRP-Werte innerhalb der ersten Lebenstage kommen, was den Wert von Einzelmessungen weiter reduziert. (117)

Aber auch das Gestationsalter hat Einfluss auf die CRP-Kinetik, Frühgeborene zeigen im Vergleich mit gesunden Reifgeborenen eine niedrigere und kürzere CRP-Reaktion. (63,118,119)

Bei Infektionen kommt es zu einer erhöhten Freisetzung von Procalcitonin (PCT) aus dem Gewebe. Interessanterweise steigen PCT-Levels schneller als die von CRP, daher stellt PCT einen potentiellen Marker für eine frühe Erkennung der Sepsis dar. In einer Metanalyse von 16 Studien zeigen sich zudem relativ hohe Werte für Sensitivität und Spezifität. (63,120)

Zahlreiche Zytokine wurden auf ihre Eignung in der Diagnose der neonatalen Sepsis untersucht, darunter sind Interleukin(IL)-6, IL-8, IL-10 und Tumor Nekrose Faktor Alpha (TNF α) Die Serumlevel von IL-6 und IL-8 steigen bei bakteriellen Infektionen sehr schnell an, allerdings normalisieren sie sich auch schnell, was die Eignung als klinischer Marker limitiert. Auch TNF α alleine weist keine hohe Sensitivität auf. (63,121,122)

Hier gilt ebenfalls, dass die Kombination von verschiedenen Zytokinprofilen im Vergleich zu Einzelmessungen die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine Infektion zu entdecken. (63)

Beispielsweise wurde in einer Studie von Steinberger et al für die Kombination von PCT und IL-6 eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage einer EOS nachgewiesen. (123)

Zelloberflächen-Antigene:

Die Produktion der Zelloberfläche-Antigene CD64 (bei Neutrophilen) und CD11B (bei Monozyten) steigt nach der Aktivierung von Leukozyten durch Bakterien. Sie können dadurch potenziell für die Diagnose neonataler Sepsis verwendet werden. In einer Studie von Genel et al. zeigen beide Marker relativ hohe Sensitivitäts- und Spezifitätswerte. Insbesondere in Kombination mit CRP zeigten sich vielversprechende Ergebnisse, die aber in weiteren Studien bestätigt werden müssen. (63,124)

Basierend auf verfügbaren Daten über den Erkennungszeitpunkt können die verschiedenen Biomarker in drei Gruppen eingeteilt werden: Frühe Phase (IL-6, IL-8, CD64, sICAM, TNF- α und IFN- γ), mittlere Phase (PCT) und späte Phase (CRP). (110)

Allerdings wird auch in aktuellen Reviews weiterhin der Bedarf für krankheitsspezifische Biomarker betont. (106,112,125)

Polymerase-Kettenreaktion:

Erst seit kürzerer Zeit werden auch molekular-basierende Methoden als diagnostische Werkzeuge zur Erkennung der neonatalen Sepsis eingesetzt. Die Polymerase-Kettenreaktion (englisch Polymerase Chain Reaction, PCR) ist eine Technik, die auf der Extraktion mikrobieller DNS aus Blutproben und der anschließenden Sequenzierung oder Hybridisierung Spezies-spezifischer Genregionen beruht und derzeit für die Entdeckung von Mikroorganismen untersucht wird. (96,126,127)

Im Vergleich mit der konventionellen Blutkulturtechnologie liefern PCR-Technologien Ergebnisse mit einer höheren Sensitivität, man benötigt ein viel geringeres Probenvolumen und eine kurze Labordurchlaufzeit. Kürzlich entwickelte PCR basierte Diagnosetechniken heben sich durch niedrige Kontaminationsraten hervor, indem DNS-Extraktion, mehrfache PCR und die Detektion von PCR-Produkten in einem geschlossenen System ablaufen. (96,128)

Dieses Design könnte nützlich sein, um potentielle Kontaminationen von richtig positiven Fällen zu differenzieren, insbesondere für die Detektion von KoNS. Diese können von dem/der PatientIn selbst, den Schwestern, die die Blutprobe entnehmen, oder dem Laborpersonal stammen und dadurch Kontaminationen verursachen. (96,127)

Genome-Wide Expression Profiles:

Eine weitere neue Methode hat erste vielversprechende Ergebnisse geliefert. Bei sogenannten ‚Genome-Wide Expression Profiles‘ wird RNA aus dem Blut auf bestimmten Genomexpressionen untersucht. Cernada et al. untersuchten in ihrer Studie sowohl VLBW-Neugeborene mit und Frühgeborene ohne Sepsis und konnten dabei signifikante Unterschiede in der Expression von 554 Genen zeigen. 66 dieser Gene werden dem Tumor Nekrose Faktor (TNF) und 56 dem Zytokin-Signalübertragungsweg zugeordnet. Die Ergebnisse müssen allerdings noch in weiteren Studien bestätigt werden, um geeignete Gene für die Diagnose und das Management der Neonatalen Sepsis zu definieren. (106)

Obwohl diese molekularen Techniken teilweise hohe Werte für Sensitivität und Spezifität aufweisen, sind sie aktuell noch teuer und können nur von speziell ausgebildetem Personal durchgeführt werden. (126)

Klinische Zeichen:

Klinische Zeichen der LOS gelten allgemein als nicht spezifisch und unscheinbar. Allerdings zeigen neuere Studien, dass die konstante Überwachung von physiologischen Daten eine vielversprechende Methode darstellt, um gesicherte oder klinische Sepsis vorauszusagen. (96,129)

Am aussichtsreichsten scheint dabei die Überwachung der Herzfrequenzcharakteristika zu sein. Eine große randomisierte Studie zeigte eine gute Übereinstimmung bei erwarteter und bewiesener Sepsis durch die Überwachung der Herzfrequenz, außerdem war die mit Sepsis assoziierte Mortalität bei Neugeborenen, deren Herzfrequenz überwacht wurde, signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe (10% vs. 16,1%; p-Wert: 0,01). (96,130)

Zusätzlich könnte weiterführende Forschung, bei der die Herzfrequenz mit anderen physiologischen Daten, wie Atemfrequenz und Blutdruck kombiniert wird, bessere Algorithmen für eine frühe Diagnose der LOS liefern. (96,129)

1.2.7 Differentialdiagnosen

In den ersten sieben Lebenstagen können neben bakteriellen Infektionen auch virale bzw. durch Pilze verursachte Infektionen zu einer Sepsis führen. (131)

Beispiele auf viraler Seite sind das Herpes simplex Virus (HSV), Enteroviren oder Parechoviren. (132-135) Zudem gibt es weitere Viren, die mit einer kongenitalen Infektion assoziiert werden, wie beispielsweise das Rubella Virus, Cytomegalovirus, Lymphocytic Choriomeningitis Virus oder HIV. Zusätzlich wurden saisonale Viren wie das Influenza Virus, Respiratory Syncytial Virus (RSV), Adenoviren, Rhinoviren und Rotaviren bei Neugeborenen nachgewiesen. (136) Die Häufigkeit von Pilzinfektionen unterscheidet sich bei EOS und LOS.

Pilze werden eher selten mit einer EOS assoziiert, davon ist die Candida Spezies das wahrscheinlichste Pathogen und führt primär bei VLBW-Neugeborenen zu Infektionen. (137) Candida-Infektionen können sich auch als kongenitale Candidiasis präsentieren, die sowohl bei Reif- als auch bei Frühgeborenen auftreten kann und bei der Geburt oder innerhalb der ersten 24 Stunden zu Symptomen einer Sepsis führt. (138,139)

Hingegen ist die Candida-Spezies für bis zu einem Drittel der LOS-Fälle verantwortlich. (63,139)

Bei bis zu 30% der Fälle von Bakteriämie tritt zusätzlich eine Meningitis auf. Die Symptome sind oft schwer von einer Sepsis zu unterscheiden, allerdings können bei Neugeborenen mit Meningitis häufiger Zeichen wie Krampfanfälle (bis zu 40%), Vorwölbung der Fontanelle, Bewusstseinsveränderungen, Tremor, Nackensteifigkeit, Hemiparese oder Ausfälle von Hirnnerven auftreten. Des Weiteren können sich Temperaturinstabilitäten, Atemnot, Irritabilität, Lethargie oder Erbrechen präsentieren. Nackensteifigkeit, Kernig- oder Bruzinski-Zeichen sind bei älteren Kindern Kardinalzeichen, können bei Neugeborenen allerdings komplett fehlen. Bei Verdacht auf Meningitis sollte daher zusätzlich eine Lumbalpunktion erfolgen. (140)

Die unter 1.2.5 genannten klinischen Symptome können durch eine Vielzahl anderer Krankheiten verursacht werden **[Tabelle 2]**

Tabelle 2: Differentialdiagnosen der neonatalen Sepsis nach Nizet et al. (86)

Klinische Symptome	Differentialdiagnosen
Respiratorische Symptome	Transiente Tachypnoe des Neugeborenen, Atemnotsyndrom des Neugeborenen, Atelaktase, Aspirationspneumonie, Pneumothorax Kongenitale Fehlbildungen (tracheoösophageale Fisteln, Choanalatresie, Lungenhypoplasie und Zwerchfellhernien) Regulationsstörungen des

	ZNS: Hypoxie und Hämorrhagien, Drogenentzugssyndrom, Angeborene Herzfehler
Veränderungen der Körpertemperatur	Erhöhte oder erniedrigte Umgebungstemperatur, Störungen der Temperaturregulierungen im ZNS: Hämorrhagien, Kernikterus, Anoxie; Drogenentzugssyndrom, Dehydration, Hypo- oder Hyperthyreose, kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie
Kardiozirkulatorische Symptome	Angeborene Herzfehlbildungen, Arrhythmien, Spannungspneumothorax, zentrale Regulationsstörung durch intrakranielle Hämorrhagien oder Hypoxie, Drogenentzugssyndrom
Gastrointestinale Symptome	Überfütterung, Aerophagie, intestinale Obstruktion, nekrotisierende Enterokolitis, Hypokaliämie, Hypo-oder Hyperkalziämie, Hypoglykämie, angeborene metabolische Störungen wie Galaktosämie, Störungen im Harnstoffzyklus, kongenitale Nebennierenhyperplasie, Drogenentzugssyndrom
Ikterus	Muttermilchikterus, Blutgruppeninkompatibilität, Hämolyse, Resorption von Hämatomen, gastrointestinale Obstruktion, extra-oder intrahepatische Gallengangsobstruktion, angeborene metabolische Störungen wie Galaktosämie, Glykogenose Typ IV, Tyrosinämie, Störungen des Fettstoffwechsels, gestörte Gallensäureproduktion, hereditäre Krankheitsbilder wie cystische Fibrose, α 1-Antitrypsinmangel, Störungen der Galleausscheidung, Hypothyreose, lang dauernde parenterale Hyperalimentation
Lethargie	Störungen im Zentralnervensystem wie intrakranielle Hämorrhagien, Hypoxie und subdurale Effusionen, angeborene Herzfehler, Drogenentzugssyndrom, Hypoglykämie, Hyperkalziämie
Krämpfe	Hypoxie, intrakranielle Hämorrhagien oder Kernikterus, angeborene Anomalien im Zentralnervensystem, Drogenentzugssyndrom, Hypoglykämie, Hypokalziämie, Hypo- oder Hypernatriämie, Hypomagnesiämie, angeborene metabolische Störungen,
Hautveränderungen	Geburtstraumata, Blutgruppeninkompatibilität, Thrombozytopenische Purpura, maternaler systemischer Lupus erythematodes, disseminierte intravasale Gerinnung, Mangel an Gerinnungsfaktoren, kongenitale Leukämie, Kindesmissbrauch, Medikamentennebenwirkungen

1.2.8 Therapie

Aufgrund des potenziell schlechten Outcomes, das mit übersehenen Sepsisfällen assoziiert ist, wird beim Verdacht einer LOS meist eine empirische Antibiotikatherapie begonnen. Die optimale Wahl sind Antibiotika, die die häufigsten Erreger abdecken, aber gleichzeitig keinen Selektionsdruck zur Bildung von Antibiotikaresistenzen liefern. (96,141)

Eine aktuelle Studie aus Großbritannien zeigte, dass die große Mehrheit (95-97%) der Organismen, die aus LOS-Blutproben isoliert werden konnten, sensibel für Gentamicin plus Flucloxacillin und Gentamicin plus Amoxicillin/Penicillin sind. Dies lässt darauf schließen, dass die aktuelle Leitlinie für die empirische Therapie geeignet ist und dass die meisten LOS-Fälle mit Schmalspektrum-Antibiotika behandelt werden können.

(96,142)

Des Weiteren stellen ansteigende Zahlen an multiresistenten Bakterienstämmen insbesondere in Entwicklungsländern ein ernsthaftes Problem dar. Als Beispiel dafür dient eine Studie von vier asiatischen neonatologischen Abteilungen (China, Malaysia, Hong Kong und Thailand). Dabei waren 37% aller gram-negativen Erreger gegen Gentamicin und circa ein Drittel gegen Gentamicin und Cephalosporine der dritten Generation resistent. (96,143)

Die Verabreichung von Breitspektrum-Antibiotika weist eine enge Assoziation mit Multiresistenzen auf, daher sollte das Spektrum der Antibiotika, die für empirische Therapien verwendet werden, so schmal wie möglich sein. (96)

Auswahl der Antibiotika bei EOS:

Es gibt verschiedene Kombinationsmöglichkeiten für eine empirische Antibiotikatherapie.

Die Kombination aus Ampicillin und Gentamicin scheint in der Bekämpfung der häufigsten Erreger der EOS (Gramm-positive Staphylokokken und E. coli.) immer noch am besten geeignet zu sein. (65,144)

Eine alternative empirische Therapie stellt die Kombination aus Ampicillin und Cefotaxime dar. Allerdings gibt es bereits Hinweise, dass diese Kombination zu einer höheren Anzahl an resistenten gram-negativen Organismen führt und zu einer Zunahme ernsthafter Komplikationen wie Auftreten von NEC oder Tod der Neugeborenen führen könnte. Außerdem wurde in mehreren Studien festgestellt, dass in neonatalen Intensivstationen in denen

Cefotaxime extensiv zur Initialtherapie verwendet wurde, die Prävalenz von Candidiasis zugenommen hat. (145)

Trotz der Bedenken bezüglich der Empfindlichkeit bei manchen Erregern bleiben Ampicillin und Gentamicin die Therapie der Wahl bei EOS. (144)

Auswahl der Antibiotika bei LOS:

Bei LOS sind KoNS die am häufigsten in einer Blutkultur nachgewiesenen Bakterien. Für eine nachgewiesene KoNS-Infektion stellen Vancomycin und Teicoplanin die Antibiotika der Wahl dar, allerdings ist deren Einsatz mit einer Entwicklung von Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken und gram-negativen Erregern assoziiert. (141,146,147) Daher sollten sie nur bei Neugeborenen eingesetzt werden, die ein hohes Risiko für komplizierte KoNS-Infektionen haben und nicht als first-line-Therapie bei nasokomialen Infektionen verwendet werden.(141)

Die Mehrheit der restlichen Erreger der LOS kann wahrscheinlich mit Schmalspektrumantibiotika behandelt werden, wie zum Beispiel Flucloxacillin und Gentamicin. Diese decken auch Infektionen ab, die durch den Methicillin-sensiblen Staphylokokkus aureus (MSSA) verursacht werden, Staphylokokkus aureus gilt als zweithäufigster Erreger für LOS und kann, wenn er nicht früh behandelt wird, zu fulminanten Infektionen führen. (141,148)

Außerdem werden durch diese Antibiotika auch die meisten gram-negativen Erreger abgedeckt, unter anderem auch Infektionen mit Pseudomonas. Das Spektrum von Cephalosporinen gleicht dem von Flucloxacillin und Gentamicin, allerdings werden einige der Enterobakterien durch Cephalosporine oder Kombinationen aus Cephalosporinen und Ampicillin nicht ausreichend abgedeckt. (142,149)

In Situationen, in denen es zu keiner Besserung der Klinik oder sogar zur Verschlechterung kommt, sollte ein Wechsel auf Vancomycin oder Teicoplanin anstatt Flucloxacillin erfolgen. Außerdem sollte eventuell Gentamicin durch Antibiotika mit breiterem Spektrum ersetzt werden, beispielsweise Piperacillin/Tazobactam. Die Kombination aus Vancomycin und Gentamicin deckt ein großes Spektrum an gram-positiven und gram-negativen Erregern ab, kann aber auch eine zusätzliche Toxizität mit sich bringen und sollte daher mit Vorsicht verwendet werden. (141)

Zusammenfassend sollte die antibiotische Therapie eine initial empirische und dann keimspezifische Therapie beinhalten. Die optimale Wahl der Medikamente sollte jedoch für jede Neonatologie sorgfältig ausgewählt werden, um Antibiotikaresistenzen zu vermeiden und das lokale Keimspektrum abzudecken. (150)

Dauer der Therapie:

Die Dauer der Therapie hängt von mehreren Variablen ab: der Art des Erregers, den Blutspiegeln der Antibiotika, die erreicht wurden, dem Vorhandensein von Verweilkathetern und dem klinischen Ansprechen. Über die optimale Therapiedauer wurde bisher nur wenig publiziert.(141)

Bei der EOS, die durch eine positive Blutkultur bewiesen wurde, variiert die Antibiotikabehandlung von zwischen 10 bis 14 Tagen, abhängig von den jeweiligen Erregern. Wenn zusätzlich eine Meningitis vorliegt, sollte die Dauer der Therapie bei 21 Tagen oder mehr liegen.

In vielen Verdachtsfällen kann jedoch kein verursachender Keim in Blutkulturen nachgewiesen werden, eventuell auch weil der Mutter vor der Geburt Antibiotika verabreicht wurde, trotzdem können die Neugeborenen ein bedrohliches klinisches Bild zeigen. In diesen Fällen sollte die Therapie unter laufender Überwachung fortgeführt werden. Oft wird in solchen Fällen eine Therapie über zehn Tage durchgeführt.(144,145)

Bei der LOS ohne begleitende Meningitis liegt die empfohlene Behandlungsdauer ebenfalls bei 10 bis 14 Tagen. Tritt zusätzlich eine Meningitis auf, werden 14-21 Tage empfohlen, wird diese durch gram-negative Erregern verursacht, sollte die Therapie für mindestens 21 Tage fortgesetzt werden. (63)

Eine sofortige Beendigung der Antibiotikatherapie ist generell geboten, wenn die Blutkulturen nach 36-48 Stunden negative Ergebnisse liefern und das Kind keine klinischen Zeichen einer Sepsis oder anderer neonataler Infektionen zeigt. (96,107,151)

Trotz der gebotenen Vorsicht führt diese Methode immer noch zu unnötiger Antibiotikagabe bei vielen Fällen, auch weil die Blutkulturen nur in 5-10% der Verdachtsfälle positiv sind. (96,112,152)

Der übermäßige bzw. der Einsatz von Antibiotika über einen längeren Zeitraum bei Kindern, die eigentlich gar keine LOS entwickeln, ist jedoch alarmierend, da bei diesen Kindern das

Risiko, eine NEC zu entwickeln oder zu sterben, höher ist (OR: 2.66, 95% CI 1,12 – 6,3) als bei Kindern ohne oder mit limitierter Antibiotikagabe. (96,153)

Unterstützende Therapie:

Neben der Antibiotikagabe sollte auch eine unterstützende Therapie eingeleitet werden. Der Fokus sollte vor allem zu Beginn der Infektion darauf liegen, eine adäquate systemische Oxygenierung und periphere Durchblutung sicherzustellen. Insbesondere bei der fulminanten Sepsis, die als schwere Sepsis oder septischer Schock definiert ist und bei der ein Tod innerhalb von 48 Stunden wahrscheinlich ist, sind aggressive kreislaufferhaltende Interventionen notwendig. (150,154) Die Maßnahmen umfassen optimale Beatmung, Aufrechterhaltung einer ausreichenden Gewebsdurchblutung durch intravenöse Flüssigkeiten, inotrope Medikamente, Steroide und die Aufrechterhaltung einer thermoneutralen Umgebung. (150)

Um einen optimalen Flüssigkeitshaushalt zu erreichen, können intravenös isotone Kochsalzlösungen oder andere kristalloide Lösungen verabreicht werden. Falls die Patienten darauf nicht ausreichend ansprechen, kann primär Dopamin verabreicht werden. Wenn nötig können in zweiter Linie auch andere kreislauffördernde Mittel ergänzt werden, wie Dobutamin, Epinephrin oder Vasopressin. (150,155-157)

Zusätzlich gibt es verschiedene Versuche, das unreife bzw. angeschlagene Immunsystem der Neugeborenen zu stärken, und damit LOS im besten Fall zu verhindern. Diese Interventionen umfassen: die Verabreichung von Lactoferrin, monoklonale Antikörper gegen Staphylokokken, intravenöse Gabe von Immunglobulin, Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor oder Probiotika. Davon zeigten insbesondere die Gabe von Lactoferrin und die Antikörper gegen Staphylokokken vielversprechende erste Ergebnisse, diese müssen jedoch in weiteren Studien belegt werden. (63) Aktuell kann daher noch keine dieser Interventionen in der klinischen Routine empfohlen werden. (150)

1.2.9 Morbidität

Frühgeborene mit einer Infektion haben erhöhtes Risiko für kurz- und langfristige Komplikationen. Dazu zählen unter anderem ein erhöhtes Risiko für einen Persistierenden Ductus Arteriosus, längere Beatmungszeit, verlängerter Bedarf an intravasalen Zugang, Brochopulmonale Dysplasie, Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und längerer

Krankenhausaufenthalt. (70,150) Insbesondere bei ELBW-Frühgeborenen ist bei einer empirischen Antibiotikatherapie über fünf Tagen das Risiko für eine NEC und zu sterben erhöht. (158)

Bei Frühgeborenen mit einer EOS ist das Risiko für eine hochgradige Intraventrikuläre Hämorrhagie signifikant erhöht (bis zu 20%). (159,160)

Allerdings erhöht die neonatale Sepsis auch das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen, entweder direkt durch eine Mitbeteiligung des zentralen Nervensystems oder indirekt durch die Entzündungsreaktion.(150,160-162)

In der Gruppe von VLBW-Frühgeborenen kommen zu den Folgen, die mit der Sepsis selbst assoziiert sind, auch die möglichen Folgen der Frühgeburt, wie sie weiter oben geschildert werden.

1.2.10 Bekannte Risikofaktoren für LOS:

Als allgemeiner Konsens gilt, dass vor allem geringes Geburtsgewicht (GG) und niedriges Geburtsalter (GA) eindeutige Risikofaktoren darstellen. (70) Stoll et al. untersuchten Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm und einem Gestationsalter bis 28 Schwangerschaftswochen. Bei den VLBW-Frühgeborenen mit einem GA von 22 Wochen hatten 58% eine LOS, bei einem GA von 28 Wochen war der Anteil mit 20% deutlich geringer. (55)

In zahlreichen Studien wurden bereits weitere Risikofaktoren definiert. Benjamin et al erkannten eine Assoziation von mechanischer Beatmung mit LOS, die durch verschiedene Erreger ausgelöst wurden. (89,163) In einer weiteren Studie, bei der nur LOS-Fälle eingeschlossen wurden, die von multiresistenten *Klebsiella pneumoniae* ausgelöst wurden, konnte mechanische Beatmung als Risikofaktor nachgewiesen werden. (89,164)

Bei VLBW-Frühgeborenen konnten Graham et al zeigen, dass eine Verweildauer von zentralen Venenkathetern von mehr als zehn Tagen und die Beatmungsdauer mit nasalen CPAP-Geräten signifikant mit LOS-Infektionen durch gram-negative Erregern assoziiert sind. (165)

Totale Parenterale Ernährung (TPN) stellt ebenfalls einen Risikofaktor für *Pseudomonas-aeruginosa*-Sepsis bei VLBW-Frühgeborenen dar. (166) Die Verabreichung von Antibiotika vor der Geburt ist ein Risikofaktor für Infektionen mit Enterobakterien. (147)

Samanta et al konnten die zuvor genannten Risikofaktoren bestätigen, in einer multivarianten Analyse ihrer Daten stellte sich jedoch nur die Dauer der TPN als signifikant für LOS heraus. (89) Laut Glasgow et al erhöht die Antibiotikatherapie der Mutter kurz vor oder während der Geburt, die eigentlich zur Prophylaxe eingesetzt wird, um die Zahl der durch Streptokokken der Gruppe B verursachten Early-Onset Infektionen zu reduzieren, das Risiko für LOS. (167) Zudem wird die Prophylaxe während der Geburt auch mit einem höheren Risiko für schwere LOS-Fälle, die durch Antibiotikaresistente Erreger verursacht werden, in Verbindung gebracht. (168)

Bei älteren Kindern und bei Erwachsenen ist schon länger bekannt, dass es nach einer Infektion zu Veränderungen des Immunsystems kommt, diese Veränderung wird Immunparalyse genannt und ist mit einem erhöhten Risiko für eine erneute Infektion assoziiert. Insbesondere bei Frühgeborenen ist dieser Zusammenhang noch wenig erforscht. (69,169,170)

Ob die EOS einen Risikofaktor für eine LOS darstellt, ist daher noch nicht endgültig geklärt. Lin et al. konnten in einer großen Kohorte von VLBW-Frühgeborenen in den USA kein erhöhtes Risiko nachweisen. (171) Auch Wynn et al konnten bei Frühgeborenen mit einem GA bis 36 Wochen kein erhöhtes Risiko nachweisen. (69) Hingegen war laut einer Studie von Leviton et al bei Frühgeborenen mit einem GA bis 28 Wochen das Risiko, nach einer abgelaufenen EOS im weiteren Verlauf an einer LOS zu erkranken, erhöht. (172)

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Sowohl die Early Onset Sepsis (EOS) auch als auch die Late Onset Sepsis (LOS) sind immer noch sehr ernstzunehmende Krankheitsbilder, vor allem bei der besonders gefährdeten Gruppe der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm. Weltweit stehen NeonatologInnen nahezu täglich vor der Herausforderung, diese beiden Krankheitsbilder frühzeitig zu erkennen und richtig zu therapieren. In dieser Studie sollten daher insbesondere Risikofaktoren für das Auftreten der LOS erforscht werden. Außerdem soll untersucht werden, ob Frühgeborene, die zuvor an einer EOS erkrankt sind, ein vermehrtes Risiko haben, zusätzlich auch an einer LOS zu erkranken.

Fragestellung:

Risikofaktoren für eine LOS bei VLBW-Kindern: Erhöht eine EOS das Risiko für eine LOS bei VLBW-Frühgeborenen?

Hypothese:

Eine EOS erhöht das Risiko für das Auftreten einer LOS.

Hauptzielgröße:

EOS (könnte das Risiko einer LOS erhöhen)

Nebenzielgrößen:

siehe Risikofaktoren unter 2.3

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden die Daten von allen Neugeborenen mit einem GG unter 1500 Gramm aufgenommen, die in den Jahren 2008 bis 2012 an der Abteilung für Neonatologie der Univ. Kinderklinik Graz, behandelt wurden und zumindest eine bakterielle Infektion hatten. Daraufhin wurde eine Datenbank mit genauen perinatologischen, klinischen und laborchemischen Daten erstellt.

Die Daten stammen aus Dekursen, Arztbriefen und Krankenblättern, die in dem elektronischen Patientenverwaltungsprogramm des Landes-Krankenhauses Graz (MEDOCS) verfügbar waren. Die elektronischen Krankenakten beinhalten neben genauen Informationen zu Vitalparametern und den verabreichten Medikamenten die detaillierten Ergebnisse aller auf der Station durchgeführten klinischen Untersuchungen. Diese wurden alle zwei bis vier Stunden durchgeführt, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Herz- und Atemfrequenz wurden halbstündig oder wenn nötig öfter dokumentiert. (173)

Unmittelbar nach der Fertigstellung der Datenbank für diese Studie wurde sie auf Fehler überprüft. Im Rahmen zweier Erweiterungen wurden allen Patienten die klinischen Daten und weitere, unterschiedliche Teile der gesammelten Informationen auf ihre Richtigkeit hin kontrolliert.

Als Einschlusskriterien für die Untersuchung der Risikofaktoren für LOS wurde ein Geburtsgewicht unter 1501 Gramm und das Vorhandensein zumindest einer dokumentierten septischen Episode (EOS und/oder LOS) definiert.

Ausschlusskriterien waren ungenügende Informationen über den klinischen Zustand des Neugeborenen.

Bei der Untersuchung, ob EOS das Risiko für das Auftreten einer LOS erhöht, wurden alle Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1501 Gramm, die im Studienzeitraum geboren sind, eingeschlossen. Frühgeborene, die innerhalb der ersten Lebenstage gestorben sind und damit definitionsgemäß keine LOS entwickeln konnten, wurden ausgeschlossen.

2.2 Definition der Sepsis

Sowohl die Diagnose Late Onset Sepsis als auch die Diagnose Early Onset Sepsis wurden retrospektiv gestellt.

Bei allen Frühgeborenen mit Verdacht auf eine Sepsisepisode wurden Blutkulturen aus einer peripheren Vene oder, wenn verfügbar, aus einem zentralen Venenkatheter abgenommen, als dieser gelegt wurde und bevor die antibiotische Therapie begonnen wurde. Falls dies nicht möglich war, wurden Abstriche aus dem Respirationstrakt zum Keimnachweis verwendet.

Als positiv wurden Blutkulturen und Kulturen von den Abstrichen gezählt, bei denen ein Wachstum pathogener Keime, das heißt Keime, die nicht zur physiologischen Hautflora oder zur Flora des oberen Respirationstrakts gehören, gefunden wurde.

Für die klinische LOS mussten nach dem dritten Lebenstag mindestens drei von fünf klinischen Zeichen und ein positiver laborchemischer Sepsis Screen vorhanden sein bei gleichzeitiger antibiotischer Therapie über mindestens sieben Tage.

Klinische Zeichen einer Infektion waren:

- Respiratorische Symptome: Tachypnoe $>60/\text{min}$, Apnoe, Einziehungen, Nasenflügeln, Zyanose, Atemnot
- Kardiozirkulatorische Symptome: arterielle Hypotonie, Tachykardie $>180/\text{min}$ oder Bradykardie $<100/\text{min}$
- Neurologische Symptome: Lethargie, Irritabilität, Krämpfe
- Verlängerte Rekapillarierungszeit >2 Sekunden oder schlechtes Hautkolorit
- Körperkerntemperatur $>38,5^{\circ}\text{C}$ oder $<36,0^{\circ}\text{C}$.

Der Sepsis-Screen setzt sich zusammen aus CRP $>8\text{mg/L}$, Leukozyten $<9.000/\mu\text{l}$ oder $>34.000/\mu\text{l}$, neutrophile Granulozyten $<7.000/\mu\text{l}$ bzw. $<2.000/\mu\text{l}$ in den ersten 24h oder $>14.400/\mu\text{l}$ und I/T-Ratio $>0,2$ und musste mindestens zwei dieser vier Parameter erfüllen, um als positiv gerechnet zu werden. (122,123)

Für die Diagnose der EOS galten dieselben Kriterien, allerdings musste die septische Episode innerhalb der ersten 72 Lebensstunden auftreten und es wurden zusätzlich maternale Risikofaktoren in die Diagnosefindung miteinbezogen.

2.3 Bestimmung der Risikofaktoren

Um potentielle Risikofaktoren für eine LOS zu definieren, wurden folgende Parameter erhoben:

Mütterliche Daten umfassten: Alter der Mutter, Anzahl der Schwangerschaften, Mehrlingsschwangerschaft, vorzeitige Wehentätigkeit, früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM), mütterliche Erkrankungen (EPH-Gestose, Gestationsdiabetes), Fieber während der Geburt und Antibiotikatherapie vor der Geburt.

Perinatale Daten umfassten: Kindslage (SL oder BEL), Vaginalgeburt oder Sectio caesarea, vorzeitige Plazentalösung und Nabelschnurkomplikationen.

Neonatale Daten umfassen Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, APGAR nach 1 und 5 Minuten, Nabelarterien-pH und neonatale relevante Diagnosen.

Die VLBW-Neugeborenen mit einer LOS wurden den anderen hinsichtlich folgender Parameter (Risikofaktoren) gegenübergestellt:

Alter des Säuglings bei Auftreten von LOS, Gewicht bei Auftreten von LOS, Aufenthaltsdauer in Tagen, maschinelle Beatmung (J/N, Tage), Art der Beatmung (CPAP, SIMV), Sauerstoff (Tage, max.), Totale parenterale Ernährung (TPE), teilweise parenterale Ernährung (J/N, Tage), Hochfrequenzoszillation (J/N), klinische Parameter einschließlich Herzfrequenz, Atemfrequenz, Hypo- oder Hyperthermie (J/N, Grad), Kreislaufhypotonie (J/N), Rekapillarierungszeit und Hautveränderungen (J/N), Apnoen oder Tachypnoen und andere respiratorische Symptome (J/N), Krampfanfall oder sonstige neurologische Symptome (J/N) und gastroenterologische Symptome (J/N).

Labordaten zum Zeitpunkt der LOS und zum Zeitpunkt der EOS umfassen CRP, Leukozytenzahl, IT-Ratio, Thrombozytenanzahl. Bei den LOS-Episoden wurden die Laborwerte an den drei Tagen vor Beginn der Sepsis-Episode und an den drei folgenden Tagen erfasst. Bei den EOS-Episoden wenn möglich ab der Geburt bzw. ab dem Sepsisverdacht.

Die Therapiedaten umfassen Antibiotikumtherapie (Tage), neuerliche Beatmung oder Intensivierung der Beatmung (J/N, Tage), neuerlich TPE oder Teil-TPE (Tage) Surfactant (J/N) und Immunglobuline (J/N).

Komplikationen einer LOS bzw. des neonatalen Aufenthaltes werden dokumentiert: Nekrotisierende Enterokolitis, Pneumothorax, persistierende pulmonale Hypertonie, Hirnblutung, Krampfanfall, Periventrikuläre Leukomalazie, bronchopulmonale Dysplasie, Retinopathie des Frühgeborenen und Mortalität.

2.4 Gruppenaufteilung

Nach gewissenhafter Auswertung der Akten von Frühgeborenen, bei denen mindestens ein Verdacht auf eine bakterielle Infektion bestand, wurden Kinder ohne Infektion ausgeschlossen.

Für die statistischen Vergleiche wurden die Frühgeborenen mit bakterieller Infektion primär in drei Gruppen aufgeteilt. Gruppe eins umfasste Frühgeborene, die eine LOS ohne vorangegangene EOS hatten. Die Frühgeborenen der zweiten Gruppe hatten sowohl eine EOS als auch eine LOS. In der dritten Gruppe wurden die Frühgeborenen zusammengefasst, die ausschließlich eine EOS hatten.

Für weitere Vergleiche wurden alle EOS-Episoden den LOS-Episoden gegenübergestellt.

Für die statistische Auswertung wurde nicht zwischen Kultur-positiver und klinischer EOS unterschieden, zweifelhafte Fälle wurden diskutiert und wenn nötig ausgeschlossen.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von Microsoft Excel 2013 und IBM SPSS Statistics Version 21.

Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von 0,05 oder kleiner definiert. P-Werte von 0,01 oder weniger wurden als hoch signifikante Ergebnisse beschrieben.

Für metrische Variablen wurden Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum berechnet, für nominale Variablen wurden die Häufigkeiten deskriptiv analysiert.

Nominale Daten (wie z.B. Tachykardie ja/nein etc.) wurden im SPSS als Kreuztabellen dargestellt. Sofern die erwartete Häufigkeit der jeweiligen Zellen in keiner Zelle geringer als fünf war, wurde als statistisches Testverfahren ein „Chi-Quadrat-Test nach Pearson“ durchgeführt. Falls die erwartete Häufigkeit in mindestens einer Zelle der Kreuztabelle geringer als fünf war, wurde ein „Exakte Test nach Fisher“ als Testverfahren angewendet.

Bei metrischen Daten (wie z.B. Geburtsgewicht) fand nach der deskriptiven Analyse ein Test auf Normalverteilung statt. Bei normalverteilten Daten wurde ein T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Dabei wurde auch der Test auf Varianzgleichheit nach Levene beachtet und somit getestet, ob die Voraussetzung zur Durchführbarkeit des T-Tests gegeben war.

Zusätzlich wurden für kategoriale Variablen die Odds Ratio und das Konfidenzintervall (95%) berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Im Studienzeitraum (2008-2012) wurden 96 VLBW mit zumindest einer Sepsis-Episode dokumentiert. Die perinatalen Daten sind in **Tabelle 3** dargestellt. Nach der Gruppen-Aufteilung umfasste Gruppe eins 23 Frühgeborene mit einer LOS ohne vorangegangener EOS. Gruppe zwei bestand aus 15 Frühgeborenen, die sowohl an einer EOS als auch im weiteren Verlauf an einer LOS erkrankt sind. 58 VLBW-Frühgeborene hatten nur eine EOS und wurden in Gruppe drei zusammengefasst. Insgesamt konnten 73 EOS-Episoden und 48 LOS-Episoden nachgewiesen werden.

Tabelle 3: Daten zur Studienpopulation

Studienpopulation	96
Geschlecht (männlich/weiblich)	53:43 (55:45)
Gestationsalter (in Wochen)	28 [24-33]
Geburtsgewicht (in Gramm)	948 [410-1500]
mütterliches Alter	30 [18-42]
Einlinge: Zwillinge	66:30 (69:31)
Apgar nach 5 Minuten	6 [1-10]
Apgar nach 10 Minuten	8 [4-10]

Die Daten sind als Median [Minimum- Maximum] oder als Anzahl (%) angegeben

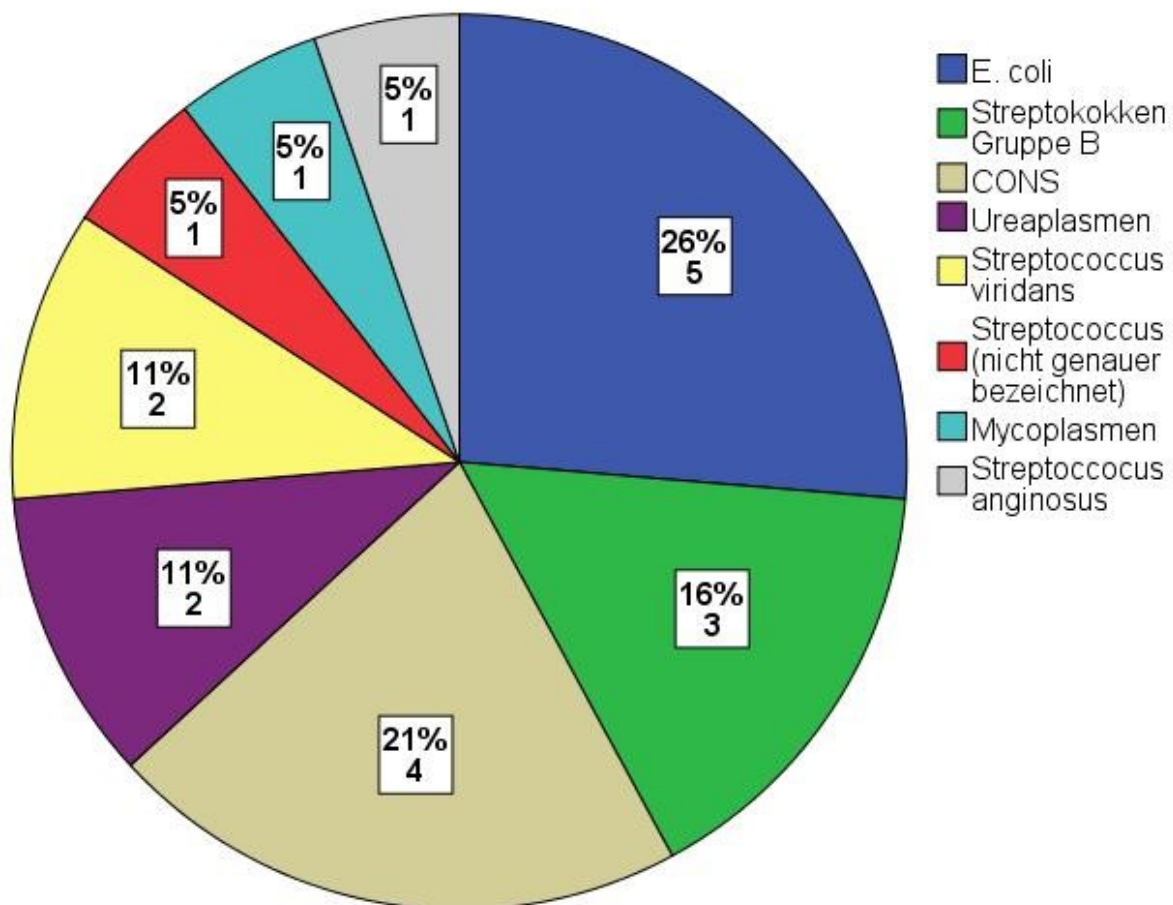
3.2 Keimspektrum

3.2.1 EOS

Bei 26% (19) Prozent der EOS-Episoden ließ sich ein Erreger nachweisen. **[Abbildung 2]**

In 58% der Fälle waren grampositive Erreger für die Infektionen verantwortlich. Escherichia coli (E. coli) war mit 26% der Fälle der häufigste nachgewiesene Keim, gefolgt von Koagulase-negativen Staphylokokken (CONS) und Streptokokken der Gruppe B, die mit 21% beziehungsweise 16% vertreten waren.

Abbildung 2: Nachgewiesene Erreger bei den EOS-Episoden

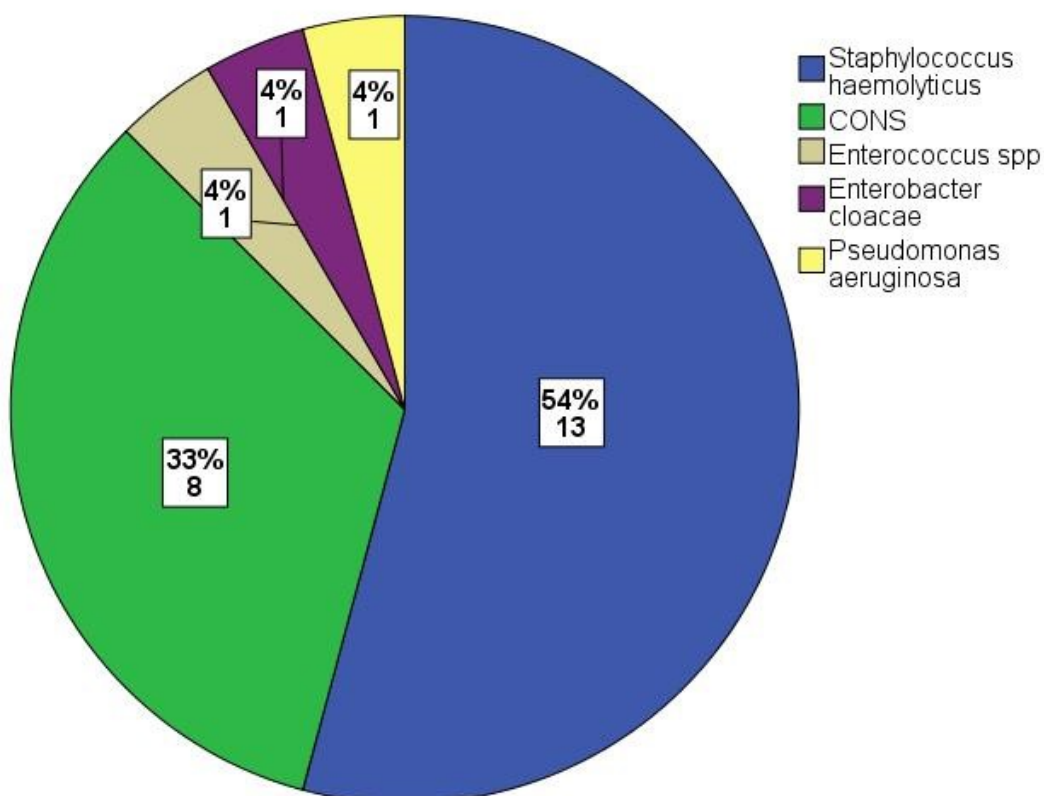


3.2.2 LOS

In 63 Prozent der LOS-Episoden konnte ein Erreger nachgewiesen werden. **[Abbildung 3]**

Bei 92% Prozent waren grampositive Erreger für die Infektion verantwortlich. In einem Fall (4,18%) konnten sowohl ein gramnegatives als auch ein grampositives Bakterium nachgewiesen werden. Enterokokken waren für die einzige (4,18%) rein grampositive Infektion verantwortlich. Staphylococcus haemolyticus war mit 54 % der häufigste Erreger, zusammen mit anderen Koagulase-negativen Staphylokokken (CONS) konnte er in mehr als ¾ der positiven Blutkulturen nachgewiesen werden.

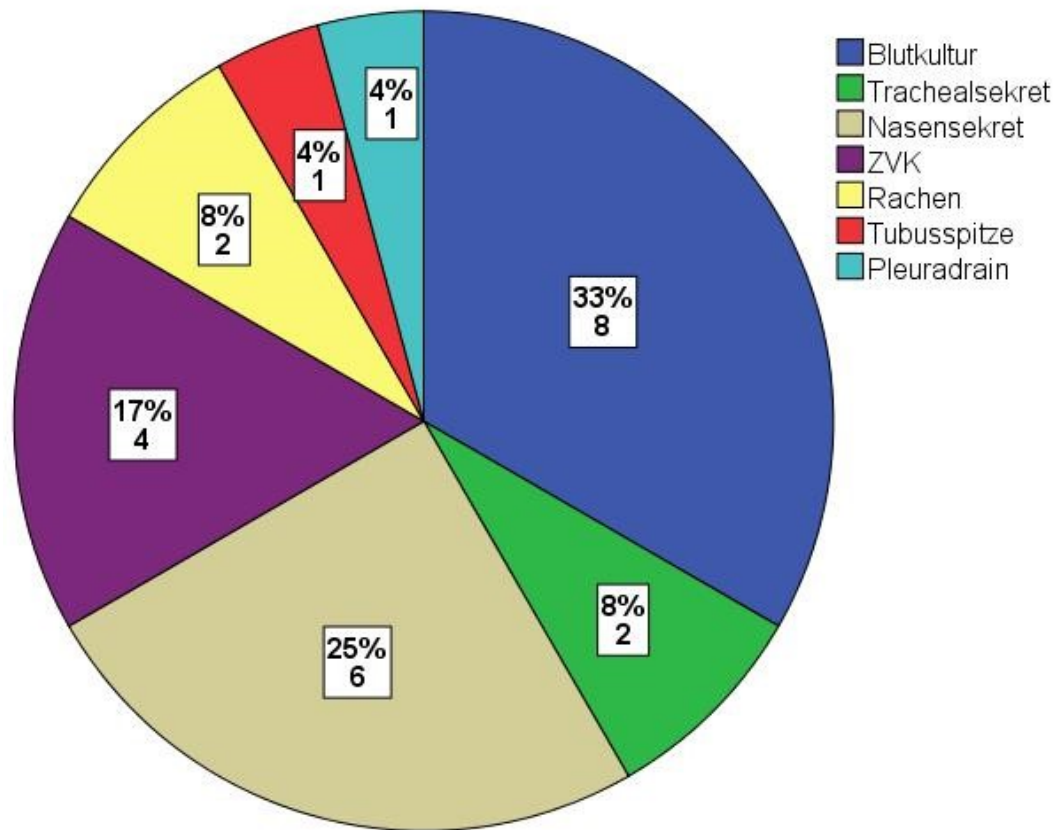
Abbildung 3: Nachgewiesene Erreger bei den LOS-Episoden



Die Erreger konnten in 33,33 Prozent in einer positiven Blutkultur nachgewiesen werden.

[Abbildung 4]

Abbildung 4: Nachweisort des Erregers bei den LOS-Episoden



3.3 Inzidenz und Mortalität

3.3.1 LOS-Gruppe

Im Studienzeitraum wurden 463 VLBW-Frühgeborene stationär an der NICU behandelt, davon hatten 38 eine LOS (=8,2%). Keines dieser Kinder ist gestorben.

3.3.2 EOS-Gruppe

Von den 463 Frühgeborenen hatten 73 eine EOS (=15,8%), davon sind zwölf verstorben, darunter fünf männliche und sieben weibliche, daraus ergibt sich eine Mortalität von 16,4% innerhalb der EOS-Gruppe. Sechs der Frühgeborenen waren Zwillinge, bei einem Zwillingspärchen sind beide Kinder verstorben. Zehn der zwölf Frühgeborenen verstarben innerhalb der ersten Woche, die anderen beiden Geschwister verstarben am 85. und 86. Lebenstag. In neun der zwölf Fälle führte eine Hirnblutung zum Tod, ein Frühgeborenes verstarb aufgrund von Komplikationen im Rahmen einer nekrotisierenden Enterokolitis. Zwei Frühgeborene verstarben an den Folgen eines Multiorganversagens. Das Durchschnittsgeburtsgewicht lag bei 797.7 Gramm, zehn der zwölf Kinder wogen unter 1001 Gramm bei der Geburt. Der Durchschnitt der Schwangerschaftswoche, in der die Frühgeborenen zur Welt kamen, lag bei 26,6. Zehn der Frühgeborenen wurden vor oder innerhalb der 27. Schwangerschaftswoche geboren.

3.4 EOS als Risikofaktor für LOS

Im Studienzeitraum überlebten 448 VLBW-Frühgegeborene die erste Lebenswoche, 63 davon bekamen eine EOS. Von diesen 63 Frühgeborenen bekamen 15 zusätzlich eine LOS, 48 Kinder hatten nur eine EOS. Bei 23 Frühgeborenen trat eine LOS ohne vorangegangene EOS auf. 363 Kinder hatten keine bakterielle Infektion. **[Tabelle 4]**

Damit erhöht eine EOS das Risiko für das Auftreten einer LOS mit einer Odds-ratio von 4,9 (95%-Konfidenzintervall: 2,4-10,1). Die Aussage ist hoch signifikant (Chi-Quadrat- nach Pearson: 6,26; p-Wert <0,001).

Tabelle 4: Kreuztabelle EOS als Risikofaktor für LOS

Art der Infektion	EOS ja	EOS nein	Gesamt
LOS ja	15	23	38
LOS nein	48	362	410
Gesamt	63	385	448

3.5 Vergleich nur LOS vs. nur EOS

3.5.1 Perinatale Daten

Im Vergleich der beiden Sepsisformen zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Geburtsgewicht, die Kinder der LOS-Gruppe sind zum Zeitpunkt der Geburt leichter. (LOS 964,9 vs. 1000,9 Gramm; p-Wert: 0,526). **[Tabelle 5]**

Die Frühgeborenen der EOS-Gruppe sind nicht signifikant früher zur Welt gekommen. (28,3 vs. 28,5. SSW, p-Wert= 0,642). Die Mütter der Frühgeborenen mit LOS waren durchschnittlich nicht signifikant jünger. (29,7 vs. 30,3 Jahre; p-Wert= 0,710)

Kinder mit alleiniger LOS waren häufiger weiblich (56,5% vs. 37,9%). In der Gruppe mit alleiniger EOS gab es hingegen mehr Jungen. (62,1% vs. 43,5%) Der Unterschied ist nicht signifikant. (p-Wert= 0,102)

Tabelle 5: Vergleich der perinatalen Daten (LOS ohne EOS vs. nur EOS)

Untersuchter Parameter	LOS ohne EOS	nur EOS	Signifikanz
Geburtsgewicht in Gramm	963,9 (839,9-1087,9) 984 [23]	1009,4 (931,7-1087,2) 993 [55]	p=0,526**
Schwangerschaftswoche	28,5 (27,6-29,4) 28 [23]	28,3 (27,6-29) 28 [58]	p=0,642**
Alter der Mutter in Jahren	29,7 (26,6-32,7) 29,5 [21]	30,3 (28,8-31,8) 30,5 [52]	p=0,710**

*Die Werte sind als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und dazugehöriger Median dargestellt.
[Anzahl der Frühgeborenen in der Gruppe] **T-Test für unabhängige Stichproben*

3.5.2 Beatmung

Die Frühgeborenen mit einer LOS ohne vorangegangener EOS erhielten nicht signifikant länger Sauerstoff, als Frühgeborene mit alleiniger EOS. (46 vs. 31 Tage; p-Wert= 0,424) **[Tabelle 6]**

Die Kinder wurden zudem nicht signifikant länger mit einem CPAP-Gerät beatmet. (25,4 vs. 20 Tage; nicht signifikant: p-Wert= 0,285) Auch die invasive Beatmung (14,2 vs. 8,8 Tage, p-Wert= 0,128) und die maschinelle Beatmung insgesamt wurde in der LOS-Gruppe deutlich länger

durchgeführt (39,6 vs. 28,7 Tage; p-Wert: 0,192). Die Unterschiede waren dabei nicht signifikant.

Tabelle 6: Vergleich der Beatmung (LOS ohne EOS vs. nur EOS)

Untersuchter Parameter	LOS ohne EOS	nur EOS	Signifikanz
O²-Gabe in Tagen	46 (17,4-74,7) 33 [23]	31 (22,1-39,9) 22,5 [48]	p=0,424*
CPAP-Beatmung in Tagen	25,4 (15,7-35,2) 19 [23]	20 (14,8-25,2) 17 [48]	p=0,285*
Invasive Beatmung in Tagen	14,2 (7-11,8) 11 [23]	8,8 (5,9-11,6) 4 [48]	p=0,128*
Maschinelle Beatmung (CPAP+Invasiv) in Tagen	39,6 (24,5-54,7) 36 [23]	28,7 (21,7-35,7) 14,5 [48]	p=0,192*

Die Werte sind als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und dazugehöriger Median dargestellt. [Anzahl der Frühgeborenen in der Gruppe] *Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben

3.5.3 Therapie und Hospitalisierung

Die Frühgeborenen aus der Gruppe LOS ohne EOS wurden hoch signifikant länger teilweise parenteral ernährt als Frühgeborene aus der Gruppe, die nur eine EOS hatten. (46,4 vs. 27,4 Tage; p-Wert: <0,001) **[Tabelle 7]**

Die Therapie mit Antibiotika war in der LOS-Gruppe hoch signifikant länger. (18,3 vs. 11,2 Tage; p-Wert: <0,001). Sie waren zudem knapp nicht signifikant länger hospitalisiert. (87,2 vs. 65,5 Tage, p-Wert= 0,074)

Tabelle 7: Vergleich Therapie und Hospitalisierung (LOS ohne EOS vs. nur EOS)

Untersuchter Parameter	LOS ohne EOS	nur EOS	Signifikanz
Teilweise parenterale Ernährung in Tagen	46,4 (35,7-57,1) 40,5 [22]	27,4 (18,9-35,9) 17 [44]	p<0,001*
Antibiotikagabe in Tagen	18,3 (13,8-22,8) 14 [23]	11,2 (9,2-13,2) 10 [47]	p<0,001*
Hospitalisierung in Tagen	87,2 (61,1-113,3)	65,5 (57,9-73,1)	p=0,074*

	79 [22]	58 [48]	
--	---------	---------	--

*Die Werte sind als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und dazugehöriger Median dargestellt.
[Anzahl der Frühgeborenen in der Gruppe] *Whitney-U-Test für unabhängige Stichprobe*

3.5.4 Mütterliche Risikofaktoren

Die Mütter der Frühgeborenen der EOS-Gruppe hatten nicht signifikant häufiger einen vorzeitigen Blasensprung 31,6% vs. 26,1%; p-Wert: 0,412). **[Tabelle 8]**

In der Gruppe der Kinder mit nur LOS hatte keine Mutter ein Amnioninfektionssyndrom, im Gegensatz dazu 31% der Mütter von Kindern mit EOS (p-Wert= 0,001). Hohe Entzündungswerte zeigten sich deutlich häufiger, aber nicht signifikant, bei den Müttern von Frühgeborenen der EOS-Gruppe. (40,4% vs. 26,1%; p-Wert=0,173). Die Mütter dieser Gruppe wurden zum Zeitpunkt der Geburt auch nicht signifikant häufiger mit Antibiotika therapiert. (47,4% vs. 39,1%; p-Wert= 0,338). Ein pathologisches CTG wurde nicht statistisch signifikant in der Gruppe der Kinder mit alleiniger LOS aufgezeichnet. (34,8% vs. 24,4%, p-Wert: 0,192) Die Mütter dieser Gruppe hatten häufiger eine Präeklampsie (17,4% vs. 8,6%; p-Wert:0,224). Blutungen innerhalb der Schwangerschaft traten nicht signifikant häufiger bei Müttern von Kindern mit alleiniger LOS auf. Bei dem Anteil an Müttern über 32 ließ sich kein statistisch relevanter Unterschied feststellen. (nur LOS: 38,1 vs. 36,5; p-Wert=0,553)

Tabelle 8: Vergleich der mütterlichen Risikofaktoren (LOS ohne EOS vs. nur EOS)

Untersuchter Parameter	LOS ohne EOS	nur EOS	Signifikanz
vorzeitiger Blasensprung	ja 26,1% (6) nein 74,9% (17)	ja 31,6% (18) nein 68,4% (39)	p=0,412*
Amnioninfektionssyndrom der Mutter	ja 0 %	ja 31% (18) nein 69% (40)	p=0,001*
hohe Entzündungswerte	ja 26,1% (6) nein 73,9% (17)	ja 40,4% (23) nein 59,6% (40)	p=0,173*
Antibiotikatherapie bei der Geburt	ja 39,1% (9) nein 60,9% (14)	ja 47,4% (27) nein 52,6% (30)	p=0,338*
Pathologisches CTG	ja 34,8% (8) nein 65,2% (15)	ja 24,4% (13) nein 77,6% (45)	p=0,192

Präeklampsie	ja 17,4% (4) nein 82,6% (19)	ja 8,6% (5) nein 91,4% (53)	p=0,224*
Blutung während der Schwangerschaft	17,4% (4) 82,6% (19)	8,6% (5) 91,4% (53)	p=0,224*
Alter über 32 Jahre	38,1% (8) nein 61,9% (13)	36,5% (19) nein 63,5% (33)	p=0,553*

Die Werte sind in Prozent innerhalb der Gruppe angegeben, in Klammern die jeweilige Zahl der Frühgeborenen;

*= Exakter Test nach Fisher

3.5.5 Begleiterkrankungen

Frühgeborene mit alleiniger LOS hatten nicht signifikant häufiger ein Atemnotsyndrom des Kindes Stufe I-II. (65,2% vs. 53,4%, p-Wert= 0,238) **[Tabelle 9]**

Hingegen wurden bei den Frühgeborenen mit EOS tendenziell häufiger die Stufen 3-4 der Erkrankung erreicht (44,8% vs. 34,8%; p-Wert= 0,284). Eine Retinopathie des Neugeborenen trat prozentual häufiger bei der LOS-Gruppe auf (13% vs. 5,4%; p-Wert=0,233). In dieser Gruppe kam es auch minimal häufiger zu einer Pneumonie (8,7% vs. 5,4%; p-Wert=0,456). Bei Frühgeborenen der EOS-Gruppe ereigneten sich zu einem höheren Prozentsatz Hirnblutungen. Eine bronchopulmonale Dysplasie ließ sich öfter bei Kindern mit alleiniger EOS nachweisen (10,3% vs. 4,3%; p-Wert= 0,354). Beide Gruppen zeigten nur einen Fall einer nekrotisierenden Enterokolitis (p-Wert= 0,490). Beim Auftreten von periventrikulärer Leukomalazie zeigte sich kein relevanter Unterschied (LOS ohne: 13% vs. 12,3%, p-Wert= 0,595). Keiner der Vergleiche erreichte statistische Signifikanz.

Tabelle 9: Begleiterkrankungen (LOS ohne EOS vs. nur EOS)

Untersuchter Parameter	LOS ohne EOS	nur EOS	Signifikanz
Atemnotsyndrom des Neugeborenen Stufe I-II	ja 65,2% (15) nein 34,8% (9)	ja 53,4% (31) nein 46,6% (27)	p=0,238*
Atemnotsyndrom des Neugeborenen Stufe III-IV	ja 34,8% (8) nein 65,2% (15)	ja 44,8% (26) nein 55,2% (32)	p=0,284*
Retinopathie des	ja 13% (3)	ja 5,4% (3)	p=0,233*

Neugeborenen	nein 87% (20)	nein 94,6% (53)	
Pneumonie	ja 8,7% (2) nein 91,3% (21)	ja 5,4% (3) nein 94,6% (53)	p=0,456*
Hirnblutungen	ja 17,4% (4) nein 82,6% (19)	ja 25,9% (15) nein 74,1% (43)	p=0,308*
Bronchopulmonale Dysplasie	ja 4,3% (1) nein 95,7% (22)	ja 10,3% (13) nein 89,7% (52)	p=0,354
Nekrotisierende Enterokolitis	ja 4,3% (1) nein 95,7% (22)	ja 1,7% (1) nein 98,3% (57)	p=0,490*
Periventrikuläre Leukomalazie	ja 13% (3) nein 87% (20)	12,3% (7) 87,5% (50)	p=0,594*

Die Werte sind in Prozent innerhalb der Gruppe angegeben, in Klammern die jeweilige Anzahl der Frühgeborenen; *= Exakter Test nach Fisher

3.5.6 Risikofaktor Zwillingsgeburt

Prozentual gesehen gibt es bei den Frühgeborenen, die nur eine LOS hatten, mehr Zwillinge als in der Gruppe mit nur EOS (34,8% vs. 24,4%). Der Unterschied erreicht keine statistische Signifikanz (p-Wert=0,192) [Tabelle 10]

Tabelle 10: Vergleich Zwillingsgeburt (LOS ohne EOS vs. nur EOS)

Untersuchter Parameter	LOS ohne EOS	EOS	Signifikanz
Zwillingsgeburt	ja 34,8% (8) nein 65,2% (15)	ja 24,4 % (13) nein 77,6% (45)	p=0,192*

Die Werte sind in Prozent innerhalb der Gruppe angegeben, in Klammern die jeweilige Anzahl der Frühgeborenen; *= Exakter Test nach Fisher

3.6 Vergleich LOS mit EOS vs. nur EOS

3.6.1 Perinatale Daten

Frühgeborene, die an beiden Infektionen erkrankt waren, hatten durchschnittlich zum Zeitpunkt der Geburt ein signifikant niedrigeres Gewicht als Frühgeborene, die nur an EOS erkrankt sind (802,7 vs. 1009,4, p-Wert: 0,012). **[Tabelle 11]**

In der Gruppe mit beiden Infektionen wurden 80% mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (ELBW: GW <1000 Gramm) geboren, bei den Frühgeborenen mit alleiniger EOS war der Anteil mit 40 % deutlich geringer.

Außerdem zeigte sich im Vergleich der Schwangerschaftswochen, dass die Kinder aus der LOS- und EOS Gruppe signifikant früher geboren wurden. (26,5. Vs 28,3. SSW, p-Wert=0,011). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt. (LOS-und-EOS 30,5 vs. 30,3 Jahre; p-Wert= 0,9)

In der Gruppe mit beiden Infektionen gab es häufiger Mädchen (53,3% vs. 37,9%). Bei den Frühgeborenen mit alleiniger EOS war hingegen häufiger das männliche Geschlecht zu finden. (62,1% vs. 46,7%). Der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz. (p-Wert= 0,215)

Tabelle 11: Vergleich perinataler Daten (LOS und EOS vs. nur EOS)

Untersuchter Parameter	LOS und EOS	nur EOS	Signifikanz
Geburtsgewicht in Gramm	802,7 (663,1-942,4) 738 [15]	1009,4 (931,7-1087,2) 993 [58]	p=0,012**
Schwangerschaftswoche	26,5 (25,4-27,7) 26 [15]	28,3 (27,6-29) 28 [58]	p=0,011**
Alter der Mutter in Jahren	30,5 (27,3-33,7) 30,5 [14]	30,3 (28,8-31,8) 30,5 [52]	p=0,9**

Die Werte sind als Mittelwert und 95% Konfidenzintervall dargestellt.

[Anzahl der Frühgeborenen in der Gruppe] **T-Test für unabhängige Stichproben

3.6.2 Beatmung

Frühgeborene, die sowohl an der EOS und LOS erkrankten, erhielten hoch signifikant länger Sauerstoff. (62,8 vs. 31 Tage; p-Wert: =0,005) **[Tabelle 12]**

Sie wurden ebenfalls hochsignifikant länger mittels eines CPAP-Geräts beatmet (39,9 vs. 20 Tage; p-Wert= 0,006).

Die Kinder mit beiden Infektionen wurden hochsignifikant länger mit einer invasiven Beatmungsmethode versorgt. (22,2 vs. 8,8 Tage; p-Wert=0,001). Die maschinelle Beatmungsdauer (CPAP + invasiv) war in der LOS-und-EOS-Gruppe hoch signifikant länger (62,1 vs. 28,7. Tage; p-Wert= 0,001).

Tabelle 12: Vergleich der Beatmung (LOS und EOS vs. nur EOS)

Untersuchter Parameter	LOS und EOS	nur EOS	Signifikanz
O²-Gabe in Tagen	62,8 (39,2-86,4) 60 [13]	31 (22,1-39,9) 22,5 [48]	p=0,005*
CPAP-Beatmung in Tagen	39,9 (24,4-55,4) 39 [13]	20 (14,8-25,2) 17 [48]	p=0,006*
Invasive Beatmung in Tagen	22,2 (12,6-31,7) 14 [13]	8,8 (5,9-11,6) 4 [48]	p=0,001*
Maschinelle Beatmung (CPAP+Invasiv) in Tagen	62,1 (43,5-81,6) 60 [13]	28,7 (21,7-35,7) 24 [48]	p=0,001*

*Die Werte sind als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und jeweiliger Median dargestellt.
[Anzahl der Frühgeborenen in der Gruppe] *= Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben*

3.6.3 Therapie und Hospitalisierung

Die Kinder in der Gruppe mit beiden Infektionen wurden hoch signifikant länger teilweise parenteral ernährt. (52,8 vs. 27,4 Tagen, p-Wert= 0,001) **[Tabelle 13]**

Außerdem wurden die Frühgeborenen in dieser Gruppe hoch signifikant länger mit Antibiotika therapiert (30 vs. 11,2 Tage; p-Wert: <0,001). Die Hospitalisierungsdauer war in der Gruppe LOS-und-EOS hoch signifikant länger. (98 vs. 65,5 Tage; p-Wert: 0,001)

Tabelle 13: Vergleich Therapie und Hospitalisierung (LOS und EOS vs. nur EOS)

Untersuchter Parameter	LOS und EOS	nur EOS	Signifikanz
Teilweise parenterale Ernährung in Tagen	52,8 (32,7-72,8) 48 [12]	27,4 (18,9-35,9) 17 [44]	p=0,001*
Antibiotikagabe in Tagen	30 (20,1-39,9) 23 [13]	11,2 (9,2-13,2) 10 [47]	p<0,001*
Hospitalisierung in Tagen	98 (76,1-119,9) 91 [13]	65,5 (57,9-73,1) 58 [48]	p=0,002*

Die Werte sind als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und jeweiliger Median dargestellt.

[Anzahl der Frühgeborenen in der Gruppe] *= Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben

3.6.4 Mütterliche Risikofaktoren

Die Mütter von Kindern der Gruppe mit beiden Infektionen hatten zu einem nicht signifikant höheren Prozentsatz einen vorzeitigen Blasensprung (46,7% vs. 31%; p-Wert= 0,214). **[Tabelle 14]**

Außerdem hatten die Mütter dieser Gruppe auch nicht signifikant häufiger ein Amnioninfektionssyndrom (40% vs. 31%; p-Wert= 0,356). Hohe Entzündungswerte vor der Geburt zeigten sich nicht signifikant öfter bei Müttern von Kindern mit alleiniger EOS. (40,4% vs. 40%, p-Wert= 0,611). Zudem erhielten die Mütter von Kindern der EOS-Gruppe häufiger Antibiotika vor der Geburt (47,4% vs. 42,8%; p-Wert=0,500). In der Gruppe LOS und EOS zeigte sich minimal öfter ein pathologisches CTG (26,7% vs. 24,4%; p-Wert= 0,483). Die Mütter dieser Gruppe hatten zu einem höheren Prozentsatz Symptome einer Präeklampsie (20% vs. 8,6%; p-Wert=0,206). Bei den Müttern der Kinder mit EOS kam es minimal häufiger zu Blutungen während der Schwangerschaft (8,6% vs. 6,7%; p-Wert= 0,642). Der Anteil an Müttern über 32 Jahre war in der Gruppe der Kinder mit beiden Infektionen leicht höher (42,9% vs. 36,5%; p-Wert=0,446). Keine der untersuchten Parameter erreichte eine statistische Signifikanz.

Tabelle 14: Mütterliche Risikofaktoren (LOS und EOS vs. nur EOS)

Untersuchter Parameter	LOS und EOS	nur EOS	Signifikanz
vorzeitiger Blasensprung	ja 46,7% (7) nein 53,3% (8)	ja 31,6% (18) nein 68,4% (39)	p=0,214*
Amnioninfektionssyndrom der Mutter	ja 40% (6) nein 60% (9)	ja 31% (18) nein 69% (40)	p=0,356*
hohe Entzündungswerte	ja 40% (6) nein 60% (9)	ja 40,4% (23) nein 59,6% (40)	p=0,611*
Antibiotikatherapie bei der Geburt	ja 42,9% (6) nein 57,1% (8)	ja 47,4% (27) nein 52,6% (30)	p=0,500*
Pathologisches CTG	ja 26,7% (4) nein 73,3% (11)	ja 24,4% (13) nein 77,6% (45)	p=0,483
Präeklampsie	ja 20% (3) nein 80% (12)	ja 8,6% (5) nein 91,4% (53)	p=0,206*
Blutung während der Schwangerschaft	ja 6,7% (1) nein 93,3% (14)	8,6% (5) 91,4% (53)	p=0,642*
Alter über 32 Jahre	ja 42,9% (6) nein 57,1 (8)	36,5% (19) nein 63,5% (33)	p=0,446*

Die Werte sind in Prozent innerhalb der Gruppe angegeben, in Klammern die jeweilige Anzahl der Frühgeborenen; *= Exakter Test nach Fisher

3.6.5 Begleiterkrankungen

Die Stufen I-II des Atemnotsyndroms des Neugeborenen traten in der Gruppe der Frühgeborenen mit EOS nicht signifikant häufiger auf. (53,4% vs. 33,3%; p-Wert= 0,136)

[Tabelle 15]

Bei den Kindern mit beiden Infektionen zeigten sich nicht signifikant häufiger die Stufen III-IV der Krankheit (60% vs. 44,8%; p-Wert=0,224). Eine Retinopathie des Neugeborenen trat in der Gruppe LOS und EOS hoch signifikant häufiger auf. (33,3% vs. 5,4%; p-Wert= 0,009).

In der Gruppe EOS kam es nicht signifikant öfter zu einer Hirnblutung (25,9% vs. 20%; p-Wert= 0,461). Eine bronchopulmonale Dysplasie entwickelte sich nicht signifikant häufiger bei den

Frühgeborenen mit EOS und LOS (28,6% vs. 10,3% p-Wert= 0,092). Eine nekrotisierende Enterokolitis trat prozentual betrachtet nicht signifikant häufiger in der Gruppe LOS und EOS auf. (13,2% vs. 1,7%; p-Wert= 0,105). Bei den Kindern mit beiden Infektionen wurde keine periventrikuläre Leukomalazie festgestellt, bei den Frühgeborenen mit alleiniger EOS hingegen bei 12,3%. (p-Wert= 0,179, nicht signifikant)

Tabelle 15: Begleiterkrankungen (LOS und EOS vs. nur EOS)

Untersuchter Parameter	LOS und EOS	Nur EOS	Signifikanz
Atemnotsyndrom des Neugeborenen Stufe I-II	ja 33,3% (5) nein 66,7% (10)	ja 53,4% (31) nein 46,6% (27)	p=0,136*
Atemnotsyndrom des Neugeborenen Stufe III-IV	ja 60% (9) nein 40% (6)	ja 44,8% (26) nein 55,2% (32)	p=0,224*
Retinopathie des Neugeborenen	ja 33,3% (5) nein 66,7% (10)	ja 5,4% (3) nein 94,6% (53)	p=0,009*
Hirnblutungen	ja 20% (3) nein 80% (12)	ja 25,9% (15) nein 74,1% (43)	p=0,461*
Bronchopulmonale Dysplasie	ja 28,6% (4) nein 71,4% (10)	ja 10,3% (13) nein 89,7% (52)	p=0,092
Nekrotisierende Enterokolitis	ja 13,2% (2) nein 86,7% (13)	ja 1,7% (1) nein 98,3% (57)	p=0,105*
Periventrikuläre Leukomalazie	ja 0% nein 100% (15)	12,3% (7) 87,5% (50)	p=0,179*

Die Werte sind in Prozent innerhalb der Gruppe angegeben, in Klammern die jeweilige Anzahl der Frühgeborenen; *= Exakter Test nach Fisher

3.6.6 Risikofaktor Zwillingsgeburt

In der Gruppe LOS und EOS gibt es prozentual hoch signifikant mehr Zwillinge als bei den Frühgeborenen mit alleiniger EOS (60% vs. 24%; p-Wert= 0,007). **[Tabelle 16]**

Tabelle 16: Vergleich der Zwillingsgeburten (LOS und EOS vs. nur EOS)

Untersuchter Parameter	LOS mit EOS	nur EOS	Signifikanz
Zwillingsgeburt	ja 60% (9) nein 40% (6)	ja 24,4 % (13) nein 77,6% (45)	p=0,007*

Die Werte sind in Prozent innerhalb der Gruppe angegeben, in Klammern die jeweilige Anzahl der Frühgeborenen *= Exakter Test nach Fisher

3.7 Vergleich LOS ohne EOS und LOS mit EOS

3.7.1 Perinatale Daten

Die Kinder, die sowohl an EOS als auch an LOS erkrankt sind, hatten ein deutliches, knapp nicht signifikant niedrigeres Geburtsgewicht als die Kinder, die nur eine LOS hatten. (802,7 vs. 963,9; p-Wert: 0,077). **[Tabelle 17]** In der Gruppe mit beiden Infektionen wurden 80% mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (ELBW: GW <1000 Gramm) geboren, bei den Frühgeborenen mit alleiniger LOS lag der Anteil bei 52%.

Die Frühgeborenen mit beiden Infektionen sind zudem hoch signifikant früher zur Welt gekommen (26,5. vs. 28.5. SSW; p-Wert: 0,007). Der Unterschied beim Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt war nur gering. Die Mütter von Kindern mit beiden Infektionen waren durchschnittlich nicht signifikant älter. (30,5, vs. 29,7 Jahre; p-Wert= 0,691)

Beim Geschlecht zeigten sich nur minimale Unterschiede zwischen den Gruppen. In der Gruppe mit alleiniger LOS waren nicht signifikant mehr Mädchen (56,5% vs. 53,3%; p-Wert: 0,555).

Tabelle 17: Vergleich der perinatalen Daten (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)

Untersuchter Parameter	LOS mit EOS	LOS ohne EOS	Signifikanz
Geburtsgewicht in Gramm	802,7 (663,1-942,4) 738 [15]	963,9 (839,9-1087,9) 984 [23]	p=0,077**
Schwangerschaftswoche	26,5 (25,4-27,7) 26 [15]	28,5 (27,6-29,4) 28 [23]	p=0,007**
Alter der Mutter in Jahren	30,5 (27,3-33,7) 30,5 [14]	29,7 (26,6-32,7) 29 [21]	p=0,691**

*Die Werte sind als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und dazugehöriger Median dargestellt.
[Anzahl der Frühgeborenen in der Gruppe] **T-Test für unabhängige Stichproben*

3.7.2 Beatmung allgemein

Die Frühgeborenen mit beiden Infektionen wurden signifikant länger mit Sauerstoff versorgt. (62,2 vs. 46 Tage; p-Wert: 0,046). **[Tabelle 18]**

Abbildung 5 zeigt einen deutlichen statistischen Ausreißer in der Gruppe LOS ohne EOS, dadurch lässt sich auch der große Unterschied zwischen Mittelwert (46 Tage) und Median (33 Tage) erklären. Dieses Frühgeborene führt auch bei den anderen getesteten Parametern zu Unterschieden von Mittelwert und Median.

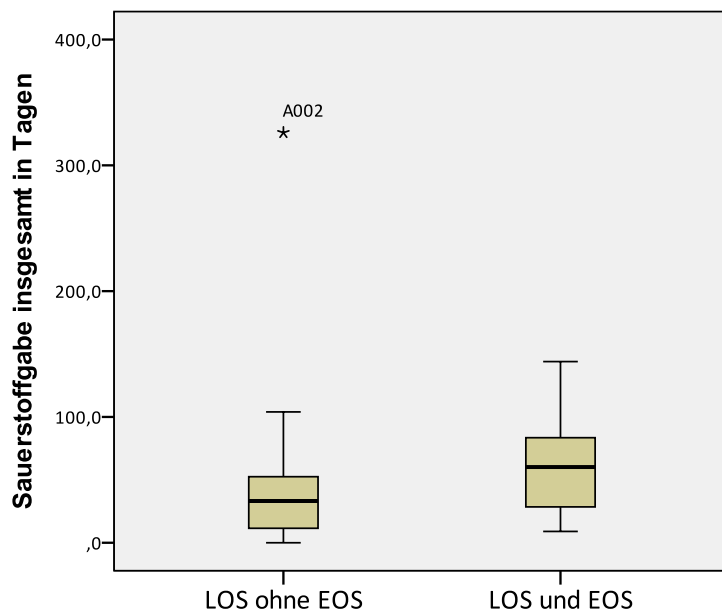
Außerdem wurden die Frühgeborenen der LOS und EOS-Gruppe knapp nicht signifikant länger mit einem CPAP-Gerät beatmet (39,9 vs. 25,4 Tage, p-Wert= 0,081). Kinder mit LOS und EOS wurden länger invasiv beatmet (22,2 vs. 14,2 Tage), der Unterschied war ebenfalls knapp nicht signifikant (p-Wert= 0,065). Insgesamt wurde die Gruppe LOS und EOS signifikant länger maschinell beatmet. (62,1 vs. 39,6 Tage, p-Wert= 0,018).

Tabelle 18: Vergleich der Beatmung (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)

Untersuchter Parameter	LOS mit EOS	LOS ohne EOS	Signifikanz
O²-Gabe in Tagen	62,8 (39,2-86,4) 60 [15]	46 (17,4-74,7) 33 [23]	p=0,048*
CPAP-Beatmung in Tagen	39,9 (24,4-55,4) 39 [13]	25,4 (15,7-35,2) 19 [23]	p=0,081*
Invasive Beatmung in Tagen	22,2 (12,6-31,8) 14 [13]	14,2 (7-21,4) 11 [23]	p=0,065*
Maschinelle Beatmung (CPAP+Invasiv) in Tagen	62,1 (42,5-81,6) 60 [13]	39,6 (24,5-54,7) 36 [23]	p=0,018*

Die Werte sind als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und dazugehöriger Median dargestellt.
[Anzahl der Frühgeborenen in der Gruppe] *Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben

Abbildung 5: Boxplot zur Sauerstoffgabe insgesamt (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)



3.7.3 Therapie und Hospitalisierung

Die Frühgeborenen der Gruppe LOS und EOS wurden länger teilweise parenteral ernährt als Frühgeborene mit alleiniger LOS, der Unterschied ist nicht signifikant (52,8 vs. 46,4 Tage; p-Wert= 0,552) [Tabelle 19]

Die Frühgeborenen mit beiden Infektionen wurden hoch signifikant länger mit Antibiotika therapiert (30 vs. 18,3 Tage; p-Wert= 0,007).

Außerdem befanden sich diese Kinder (LOS und EOS) nicht signifikant länger in stationärer Behandlung (98 vs. 87,2 Tage; p-Wert= 0,149).

Tabelle 19: Vergleich Therapie und Hospitalisierung (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)

Untersuchter Parameter	LOS mit EOS	LOS ohne EOS	Signifikanz
Teilweise parenterale Ernährung in Tagen	52,8 (32,7-72,8) 48,5 [12]	46,4 (35,7-57,1) 40,5 [22]	p=0,552**
Antibiotikagabe in Tagen	30 (20,1-39,9) 23 [13]	18,3 (13,8-22,8) 14 [23]	p=0,007*
Hospitalisierung in Tagen	98 (76,1-119,9)	87,2 (61,1-113,3)	p=0,149*

	91 [13]	79 [22]	
--	---------	---------	--

Die Werte sind als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und dazugehöriger Median dargestellt;
[Anzahl der Frühgeborenen in der Gruppe] *=Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben; **=T-Test
für unabhängige Stichproben

3.7.4 Mütterliche Risikofaktoren

Mütter von Kindern mit beiden Infektionen hatten nicht signifikant häufiger einen vorzeitigen Blasensprung als Mütter von Kindern mit alleiniger LOS (46,7% vs. 26,1%; p-Wert= 0,169).

[Tabelle 20]

Ein Amnioninfektionssyndrom trat nur bei Müttern der Frühgeborenen mit beiden Infektionen auf (40% vs. 0%; p-Wert= 0,002). Hohe Entzündungswerte zum Zeitpunkt der Geburt wurden nicht signifikant häufiger bei Müttern der LOS und EOS-Gruppe gemessen. (40% vs. 26,1%; p-Wert= 0,291) Diese Gruppe wurde auch nicht signifikant häufiger mit Antibiotika therapiert (42,9% vs. 39,1%; p-Wert= 0,546). Ein pathologisches CTG konnte zu einem größeren Prozentsatz bei der Gruppe mit alleiniger LOS abgeleitet werden, der Unterschied war nicht signifikant (34,8% vs. 26,7%; p-Wert= 0,473). Symptome einer Präeklampsie zeigten sich nicht signifikant öfter in der Gruppe mit LOS und EOS (20% vs. 17,4% p-Wert= 0,581). Bei Müttern von Kindern mit alleiniger LOS traten nicht signifikant häufiger Blutungen während der Schwangerschaft auf. (17,4% vs. 6,7%; p-Wert= 0,332) Bezüglich des Anteils von Müttern über 32 zeigte sich kein signifikanter Unterschied (LOS und EOS: 42,9% vs. 38,1%; p-Wert= 0,526).

Tabelle 20: Vergleich der mütterlichen Risikofaktoren (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)

Untersuchter Parameter	LOS und EOS	LOS ohne EOS	Signifikanz
vorzeitiger Blasensprung	ja 46,7% (7) nein 53,3% (8)	ja 26,1% (6) nein 74,9% (17)	p=0,169*
Amnioninfektionssyndrom der Mutter	ja 40% (6) nein 60% (9)	ja 0%	p=0,002*
hohe Entzündungswerte	ja 40% (6) nein 60% (9)	ja 26,1% (6) nein 73,9% (17)	p=0,291*

Antibiotikatherapie bei der Geburt	ja 42,9% (6) nein 57,1% (8)	ja 39,1% (9) nein 60,9% (14)	p=0,546*
Pathologisches CTG	ja 26,7% (4) nein 73,3% (11)	ja 34,8% (8) nein 65,2% (15)	p=0,437
Präeklampsie	ja 20% (3) nein 80% (12)	ja 17,4% (4) nein 82,6% (19)	p=0,581*
Blutung während der Schwangerschaft	ja 6,7% (1) nein 93,3% (14)	17,4% (4) 82,6% (19)	p=0,332*
Alter über 32 Jahre	ja 42,9% (6) nein 57,1% (8)	38,1% (18) nein 61,9% (13)	p=0,526*

*Die Werte sind in Prozent innerhalb der Gruppe angegeben, in Klammern die jeweilige Anzahl der Frühgeborenen; *= Exakter Test nach Fisher*

3.7.5 Begleiterkrankungen

Die Stufen I und II des Atemnotsyndroms des Neugeborenen waren deutlich öfter, knapp nicht signifikant, bei Frühgeborenen mit alleiniger EOS zu finden. (65,2% vs. 33,3%; p-Wert= 0,055)

[Tabelle 21]

Hingegen hatten die Kinder mit beiden Infektionen nicht signifikant häufiger die Stufen III und IV der Erkrankung (60% vs. 34,8%; p-Wert= 0,116). Eine Retinopathie zeigte sich nicht signifikant öfter bei der Gruppe LOS und EOS. (33,3% vs. 13%; p-Wert= 0,138). In dieser Gruppe kam es auch signifikant häufiger zu einer Pneumonie (46,7% vs. 8,7%; p-Wert= 0,011). Hirnblutungen traten prozentual betrachtet nicht signifikant öfter bei Frühgeborenen mit beiden Infektionen auf (20% vs. 17,4%; p-Wert=0,581). Bei diesen Kindern ließ sich auch knapp nicht signifikant häufiger eine bronchopulmonale Dysplasie finden. (28,6% vs. 4,3%; p-Wert= 0,057). Zwei Kinder (13,2%) mit beiden Infektionen hatten eine nekrotisierende Enterokolitis, in der anderen Gruppe trat ein Fall auf (4,3%; p-Wert= 0,340). Eine periventrikuläre Leukomalazie konnte nur bei Frühgeborenen mit alleiniger LOS nachgewiesen werden (13% vs. 0%; p-Wert= 0,210).

Tabelle 21: Begleiterkrankungen (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)

Untersuchter Parameter	LOS und EOS	LOS ohne EOS	Signifikanz
Atemnotsyndrom des Neugeborenen Stufe I-II	ja 33,3% (5) nein 66,7% (10)	ja 65,2% (15) nein 34,8% (9)	p=0,055*
Atemnotsyndrom des Neugeborenen Stufe III-IV	ja 60% (9) nein 40% (6)	ja 34,8% (8) nein 65,2% (15)	p=0,116*
Retinopathie des Neugeborenen	ja 33,3% (5) nein 66,7% (10)	ja 13% (3) nein 87% (20)	p=0,138*
Pneumonie	ja 46,7% (7) nein 53,3% (8)	ja 8,7% (2) nein 91,3% (21)	p=0,011*
Hirnblutungen	ja 20% (3) nein 80% (12)	ja 17,4% (4) nein 82,6% (19)	p=0,581*
Bronchopulmonale Dysplasie	ja 28,6% (4) nein 71,4% (10)	ja 4,3% (1) nein 95,7% (22)	p=0,057
Nekrotisierende Enterokolitis	ja 13,2% (2) nein 86,7% (13)	ja 4,3% (1) nein 95,7% (22)	p=0,340*
Periventrikuläre Leukomalazie	ja 0% nein 100% (15)	ja 13% (3) nein 87% (52)	p=0,210*

Die Werte sind in Prozent innerhalb der Gruppe angegeben, in Klammern die jeweilige Anzahl der Frühgeborenen; *= Exakter Test nach Fisher

3.7.6 Risikofaktor Zwillingsgeburt

In der Gruppe mit beiden Infektionen waren prozentual nicht signifikant mehr Zwillinge als in der Gruppe der Frühgeborenen mit nur LOS. (60% vs. 34%; p-Wert= 0,116) **[Tabelle 22]**

Tabelle 22: Vergleich der Zwillingsgeburten (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)

Untersuchter Parameter	LOS mit EOS	LOS ohne EOS	Signifikanz
Zwillingsgeburt	ja 60% (9) nein 40% (6)	ja 34,8% (8) nein 65,2% (15)	p=0,116*

Die Werte sind in Prozent innerhalb der Gruppe angegeben, in Klammern die jeweilige Anzahl der Frühgeborenen; *= Exakter Test nach Fisher

3.8 Vergleich der LOS-Episoden mit den EOS-Episoden

3.8.1 Vergleich der Laborwerte

CRP

Die CRP-Werte bei den LOS-Episoden waren in den ersten drei Tagen der Sepsis-Episoden deutlich höher. Am ersten Tag erreichte dieser Unterschied statistische Signifikanz (30,3 vs. 8,6 mg/l; p-Wert=0,001). Am Tag zwei der Episoden ließen sich sowohl bei den LOS- als auch bei den EOS-Episoden die höchsten durchschnittlichen CRP-Werte nachweisen. Der höchste CRP-Wert, unabhängig an welchen der ersten drei Tage gemessen, war bei den LOS-Episoden signifikant höher (47,9 vs. 15,5 mg/L; p-Wert=0,001). Bei beiden Sepsisformen nahm der durchschnittliche CRP-Wert am dritten Tag der Infektion ab. **[Tabelle 23]**

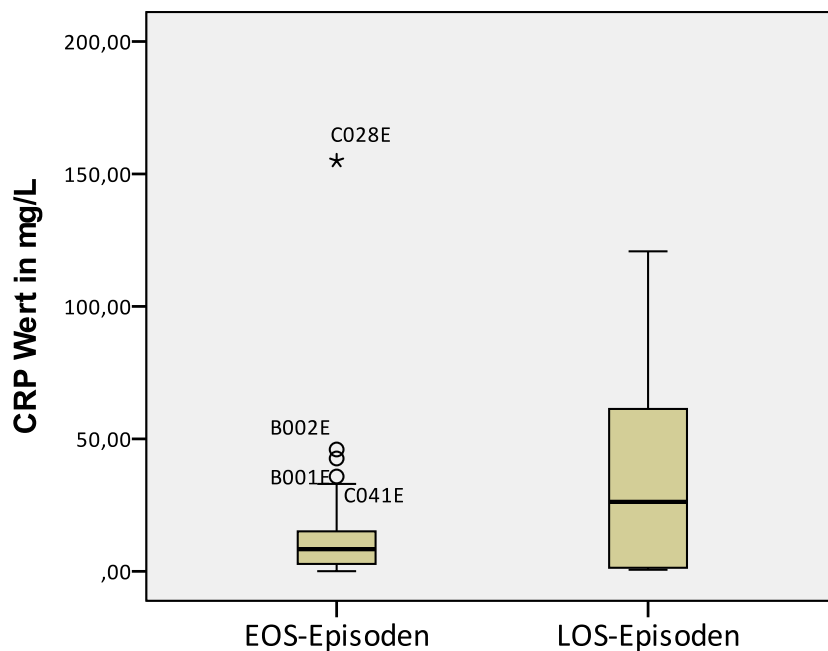
Tabelle 23: Vergleich der CRP-Werte (LOS- vs. EOS-Episoden)

Untersuchter Parameter	LOS-Episoden	EOS-Episoden	Signifikanz
CRP Tag 1 in mg/l	30,3 (18,1-43,1) 16,3 [29]	8,6 (5,6-11,1) 2,4 [60]	p=0,001*
CRP Tag 2 in mg/l	35,4 (20,3-50,4) 26,2 [24]	13,6 (8,3-18,9) 8,4 [63]	p=0,079*
CRP Tag 3 in mg/l	28,7-(0,6-57,5) 11,9 [15]	9,9 (5,9-14) 4,7 [34]	p=0,617*
CRP höchster Wert in mg/l	47,9 (31,7-64,1) 46,2 [33]	15,5(10,8-20,3) 11,6 [73]	p=0,001*

*Die Werte sind als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und jeweiliger Median dargestellt. [Anzahl der Fälle in der Gruppe] *= Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben*

Abbildung 6 zeigt einen Extremwert bei den CRP-Werten vom Tag zwei der Infektion in der Gruppe der EOS-Episoden

Abbildung 6: Boxplot zum CRP-Wert am Tag Zwei (LOS- vs. EOS-Episoden)



Leukozyten

Die Leukozytenanzahl war im Allgemeinen bei den LOS-Episoden höher als bei den EOS-Episoden, dies wird insbesondere deutlich, wenn man die Medianwerte vergleicht. **[Tabelle 24]**

Die Mittelwerte werden durch einige statistische Ausreißer vor allem in der EOS-Gruppe leicht verfälscht. Am ersten Tag der Infektions-Episoden waren die Leukozytenwerte bei der LOS-Gruppe signifikant höher (MW 16894 vs. 14234, Median 16695 vs. 9653). Am zweiten Tag war der Unterschied nicht signifikant. Der Mittelwert in der LOS-Gruppe ist niedriger als in der EOS-Gruppe (18005 vs. 19345). Das zeigt, dass der Mittelwert durch mehrere Ausreißer in der EOS-Gruppe zu hoch erscheint. **[Abbildung 7]** Der Median ist bei den LOS-Episoden deutlich höher als bei den EOS-Episoden. Am dritten Tag sind sowohl der Mittelwert als auch der Median bei den LOS-Episoden höher (MW 20813 vs. 19074, Median 18040 vs. 10835, nicht signifikant: p-Wert=0,116). Unabhängig davon, an welchen der ersten drei Tage gemessen wurde, sind die niedrigsten Werte bei den LOS-Episoden durchschnittlich signifikant höher (MW: 15227 vs. 12462; Median: 16820 vs. 9170; p-Wert= 0,016). Die durchschnittlich höchsten Werte innerhalb der ersten drei Tage der Infektion sind ebenfalls in der LOS-Gruppe zu finden. Durch statistische Ausreißer (vgl. **Abbildung 8**) wird dies bei den Mittelwerten nicht

so deutlich wie bei den Medianen. (MW: 21080 vs. 21878; Median: 21270 vs. 14210, nicht signifikant, p-Wert = 0,246).

Tabelle 24: Vergleich der Leukozytenwerte (LOS- vs. EOS-Episoden)

Untersuchter Parameter	LOS-Episoden	EOS-Episoden	Signifikanz
Leukozyten Tag 1 in n/μl	16894 (13699-20089) 16695 [30]	14234 (11144-17324) 9653 [60]	p=0,035*
Leukozyten Tag 2 in n/μl	18005 (14149-21866) 17075 [24]	19345 (14781-23908) 12055 [62]	p=0,392*
Leukozyten Tag 3 in n/μl	20813 (15218-26409) 18040 [15]	19074 (12511-25637) 10835 [36]	p=0,116*
Leukozyten niedrigster Wert in n/μl	15227 (12599-17854) 16820 [32]	12462 (10065-14860) 9170 [73]	p=0,016*
Leukozyten höchster Wert in n/μl	21080 (17544-24615) 21270 [32]	21878 (17339-26416) 14210 [73]	p=0,246*

Die Werte sind als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und jeweiligem Median dargestellt.
[Anzahl der Fälle in der Gruppe] *= Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben

Abbildung 7: Boxplot: Leukozyten Tag 2 (LOS- vs. EOS-Episoden)

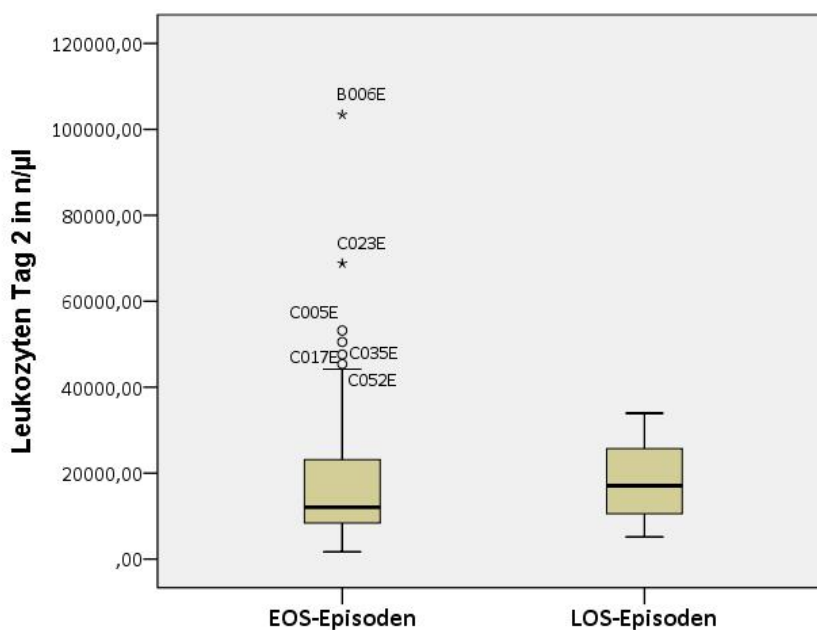
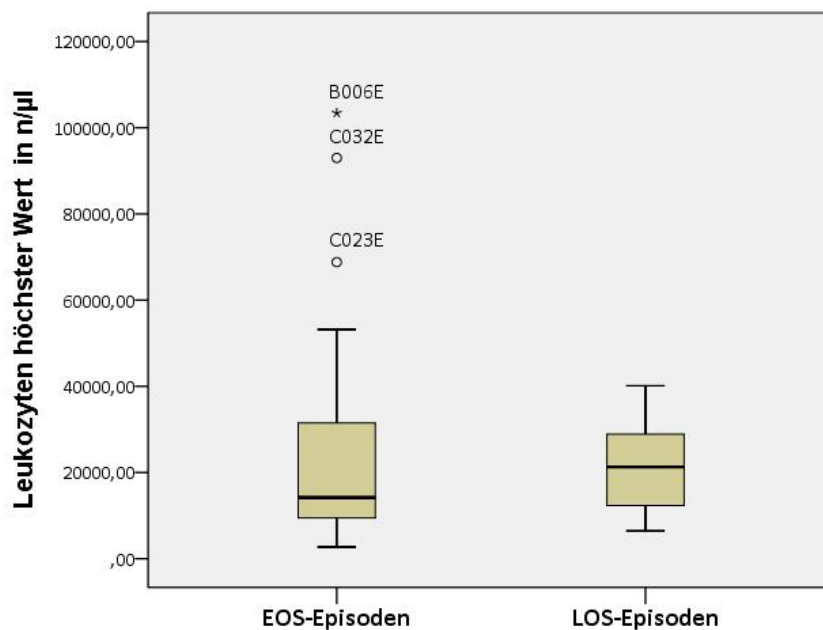


Abbildung 8: Boxplot Leukozyten höchster Wert (LOS- vs. EOS-Episoden)



Neutrophile Granulozyten

Am ersten Tag der Infektion zeigten sich bei den LOS-Episoden knapp nicht signifikant höhere Werte von neutrophilen Granulozyten (12168 vs. 10012 / μ l; p-Wert=0,066). **[Tabelle 25]**

Der Blick auf die Mittelwerte am Tag zwei lässt auf höhere Werte bei den EOS-Episoden schließen, allerdings wird der Mittelwert von mehreren Ausreißern verzerrt. **[Abbildung 9]**. Der Median ist daher aussagekräftiger und bei den LOS höher (10931 vs. 8672, p-Wert= 0,939). Auch am dritten Tag ist der Median besser geeignet, um die höheren Werte in der LOS-Gruppe zu zeigen. (11099 vs. 7734 / μ l; p-Wert: 0,619). Die niedrigsten Werte innerhalb der ersten drei Tage der Infektion lassen sich hingegen bei den EOS-Episoden nachweisen (Median: 6270 vs. 9400, p-Wert= 0,388). Die Vergleiche erreichten keine statistische Signifikanz.

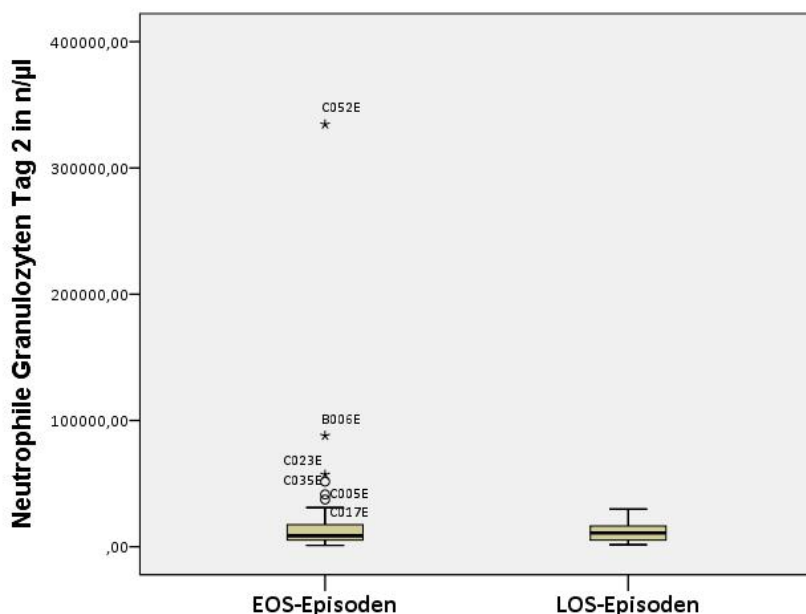
Tabelle 25: Vergleich der neutrophilen Granulozytenwerte (LOS- vs. EOS-Episoden)

Untersuchter Parameter	LOS-Episoden	EOS-Episoden	Signifikanz
Neutrophile Granulozyten Tag 1 in n/ μ l	12168 (9218-15117) 11162 [29]	10012 (7489-12535) 5765 [58]	p=0,066*
Neutrophile Granulozyten Tag 2 in n/ μ l	11937 (8545-15328) 10931 [24]	14619 (10678-18562) 8672 [62]	p=0,939*

Neutrophile Granulozyten Tag 3 in n/μl	13196 (7160-11251) 11099 [14]	14919 (9340-20498) 7734 [36]	p=0,619*
Neutrophile Granulozyten niedrigster Wert in n/μl	9205 -(7160-11251) 9400 [31]	9591 (7320-11862) 6270 [73]	p=0,388*

Die Werte sind als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und jeweiliger Median dargestellt. [Anzahl der Fälle in der Gruppe] *= Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben

Abbildung 9: Boxplot: Neutrophile Granulozyten Tag 2 (LOS- vs. EOS-Episoden)



IT-Ratio

Der Mittelwert am ersten Tag der Infektion ist bei den EOS-Episoden nicht signifikant höher, (0,11 vs. 0,10), dies ist jedoch auf statistische Ausreißer zurückzuführen. **[Abbildung 10]** Der Median war bei den LOS-Episoden nicht signifikant höher. (0,08 vs. 0,06, p-Wert= 0,951).

[Tabelle 26]

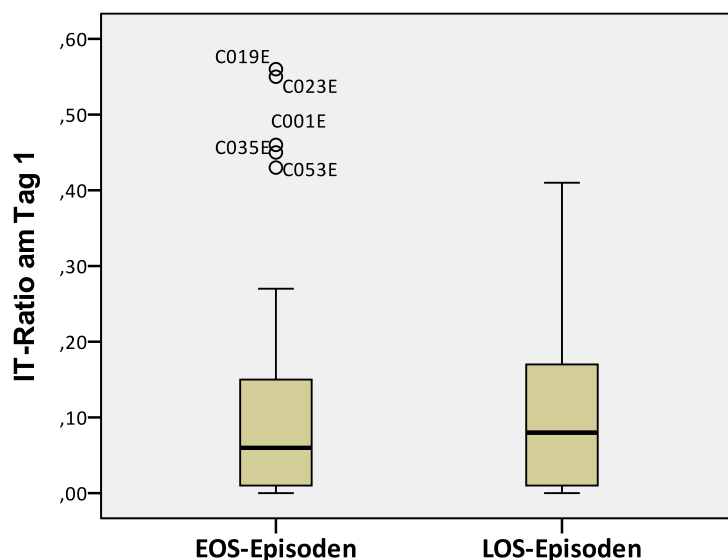
Am zweiten Tag war der Median bei der EOS-Gruppe nicht signifikant höher. (0,08 vs. 0,05; p-Wert= 0,575). Höhere Werte ließen sich auch am dritten Tag bei den EOS-Episoden nachweisen, dieser Unterschied war knapp nicht signifikant. (Median: 0,1 vs. 0,04; p-Wert= 0,068). Innerhalb der ersten drei Tage war der höchste IT-Ratio-Wert bei den EOS-Episoden nicht signifikant höher. (Median 0,11 vs. 0,10; p-Wert= 0,388)

Tabelle 26: Vergleich der IR-Ratio-Werte (LOS- vs. EOS-Episoden)

Untersuchter Parameter	LOS-Episoden	EOS-Episoden	Signifikanz
IT-Ratio Tag 1	0,10 (0,06-0,13) 0,08 [30]	0,11 (0,07-0,15) 0,06 [54]	p=0,951*
IT-Ratio Tag 2	0,13 (0,06-0,2) 0,05 [24]	0,12 (0,09-0,15) 0,08 [62]	p=0,575*
IT-Ratio Tag 3	0,06 (0,03-0,08) 0,04 [15]	0,14 (0,09-0,2) 0,10 [31]	p=0,068*
IT-Ratio höchster Wert	0,14 (0,09-0,2) 0,10 [33]	0,16 (0,12-0,2) 0,11 [63]	p=0,388*

Die Werte sind als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und jeweiliger Median dargestellt. [Anzahl der Fälle in der Gruppe] *= Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben

Abbildung 10: Boxplot: IT-Ratio am Tag 1 (LOS- vs. EOS-Episoden)



Thrombozyten

Die Thrombozytenwerte waren bei den LOS-Episoden an allen Tagen deutlich höher. [Tabelle 27]

Am ersten Tag der jeweiligen Infektionsepisoden erreichte dieser Unterschied statistische Relevanz. (242552 vs. 169081, p-Wert= 0,011). Am zweiten Tag war der Unterschied nicht ganz so deutlich ausgeprägt (238917 vs. 180143, nicht signifikant: p-Wert: 0,108). Der

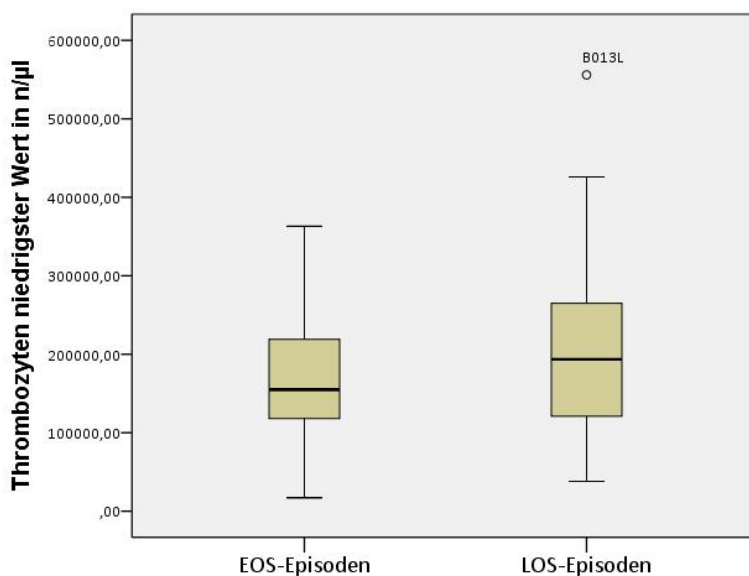
Unterschied war am dritten Tag der Infektion am geringsten und nicht signifikant ausgeprägt. (189467 vs. 168143; p-Wert: 0,545). Bei dem Vergleich der niedrigsten Werte, unabhängig an welchen der ersten drei Tage der Infektion gemessen wurde, fiel eine Diskrepanz zwischen Mittelwerten und Medianen auf. **[Abbildung 11]** Der Mittelwert war bei den EOS-Episoden höher (202800 vs. 167289), der Median hingegen bei den LOS-Episoden.

Tabelle 27: Vergleich der Thrombozytenwerte (LOS- vs. EOS-Episoden)

Untersuchter Parameter	LOS-Episoden	EOS-Episoden	Signifikanz
Thrombozyten Tag 1 in n/μl	242552 (196600-288503) 233000 [29]	169081 (152390-185780) 170000 [59]	p=0,011*
Thrombozyten Tag 2 in n/μl	238917 (178763-299070) 213500 [24]	180143 (158582-201705) 168000 [53]	p=0,108*
Thrombozyten Tag 3 in n/μl	189467 (121839-257095) 166000 [15]	168143 (138942-197345) 139000 [37]	p=0,545*
Thrombozyten niedrigster Wert in n/μl	167289 (152008-182570) 193500 [30]	202800 (158180-247420) 155000 [73]	p=0,357*

Die Werte sind als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und jeweiliger Median dargestellt. [Anzahl der Fälle in der Gruppe] *= Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben

Abbildung 11: Boxplot: Thrombozyten niedrigster Wert (LOS- vs. EOS-Episoden)



3.8.2 Vergleich der Klinischen Zeichen:

In der Gruppe der EOS-Episoden kam es häufiger zu respiratorischen Symptomen (Apnoe, Tachypnoe, Giemen, Einziehungen), der Unterschied war jedoch nicht signifikant (75,3% vs. 66,7%; p-Wert: 0,224). **[Tabelle 28]**

Bei den Hautveränderungen (grau, zyanotisch, marmoriert) zeigte sich nur ein sehr geringer, nicht signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen (LOS: 45,2% vs. 44,4%; p-Wert: 0,558).

Die Herzfrequenz zeigte sich in der Gruppe der LOS-Episoden hoch signifikant öfter entweder erhöht, erniedrigt oder sowohl, erhöht als auch erniedrigt (79,5% vs. 41,1%; p-Wert: <0,001). Tachykardie Herzfrequenzen traten hoch signifikant öfter bei den LOS-Episoden auf. (56,4% vs. 2,7%; p-Wert: <0,001).

Die beiden Gruppen zeigten nur geringe, nicht signifikante Unterschiede bezüglich des Auftretens von Bradykardie. (LOS: 43,6% vs. 39,7%; p-Wert: 0,422).

Hypotonie ließ sich zu einem signifikant höheren Prozentsatz bei den EOS-Episoden nachweisen (39,7% vs. 9,7%; p-Wert: 0,002).

Tabelle 28: Vergleich der klinischen Symptome (LOS- vs. EOS-Episoden)

Untersuchter Parameter	LOS-Episoden	EOS-Episoden	Signifikanz
Respiratorische Symptome	ja 66,7% (26) nein 33,3% (13)	ja 75,3% (55) nein 24,7% (28)	p=0,224*
Hautveränderungen	ja 45,2% (14) nein 54,8% (17)	ja 44,4% (32) nein 55,6% (40)	p=0,558*
Herzfrequenz erhöht, erniedrigt oder beides	ja 79,5% (31) nein 20,5% (8)	ja 41,1% (30) nein 58,9% (43)	p<0,001*
Tachykardie	ja 56,4% (22) nein 43,6% (17)	ja 2,7% (2) nein 97,3% (71)	p<0,001*
Bradykardie	ja 43,6% (17) nein 56,4% (22)	ja 39,7% (29) nein 60,3% (44)	p=0,422*
Hypotonie	ja 9,7% (3) nein 90,3% (28)	ja 39,7% (29) nein 60,3% (44)	p=0,002*

Die Werte sind in Prozent innerhalb der Gruppe angegeben, in Klammern die jeweilige Anzahl der Frühgeborenen in der Gruppe; *= Exakter Test nach Fisher

3.9 Vergleich der Episoden LOS mit EOS und LOS ohne EOS

3.9.1 Vergleich der Beatmungsparameter

Die durchschnittliche Beatmungsdauer mit Sauerstoff bei allen Frühgeborenen mit einer LOS betrug 55,4 Tage. Kinder mit beiden Infektionen wurden insgesamt mit 68,7 vs. 48,1 Tagen signifikant länger mit Sauerstoff beatmet als Kinder mit alleiniger LOS (p-Wert= 0,023).

[Tabelle 29]

Im Durchschnitt erhielten alle Frühgeborenen mit einer LOS vor dem Ausbruch der-Episode für 13,5 Tage Sauerstoff. Die Sauerstoffgabe vor der LOS war mit 16,1 vs. 11,9 Tagen bei der Gruppe mit beiden Infektionen ebenfalls länger, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. (p-Wert: 0,110)

Frühgeborene der Gruppe, die beide Infektionen hatten, wurden insgesamt nicht signifikant. länger maschinell (CPAP+Invasiv) beatmet (17,7 vs. 12,4 Tage, p-Wert: 0,202).

Alle Kinder mit einer LOS wurden im Durchschnitt für 31 Tage mit einem CPAP-Gerät beatmet. Die gesamte Beatmungsdauer mittels eines CPAP-Gerätes war bei Kindern mit LOS und EOS nicht signifikant länger (38,9 vs. 26,7 Tage, p-Wert: 0,109).

Durchschnittlich wurden alle Kinder mit einer LOS vor der Episode für 6,6 Tage mit einem CPAP-Gerät beatmet. Vor der LOS-Episode wurden Frühgeborene mit beiden Infektionen länger mittels eines CPAP beatmet, die Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant (8,3 vs. 5,6 Tage, p-Wert:0,989).

Im Durchschnitt wurden die Frühgeborenen insgesamt für 17,1 Tage invasiv beatmet.

Der Unterschied bei der Beatmungsdauer mittels invasiver Beatmung insgesamt war knapp nicht signifikant, LOS mit EOS Frühgeborene wurden länger beatmet (22,2 vs. 14,3 Tage, p-Wert: 0,072).

Durchschnittlich wurden alle Frühgeborenen mit einer LOS vor der LOS- Episode für 8,1 Tage beatmet.

Direkt vor dem LOS-Ereignis wurden die Kinder der LOS mit EOS-Gruppe signifikant länger invasiv beatmet (10,3 vs. 6,8 Tage, p-Wert:0,011).

Tabelle 29: Vergleich der Beatmungsparameter (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)

Untersucher Parameter	LOS gesamt	LOS mit EOS	LOS ohne EOS	Signifikanz
O²-Gabe gesamt in Tagen	55,4 (35,7-75,1) 41 [37]	68,7 (42,9-94,4) 61 [13]	48,1 (20,2-76) 35,5 [24]	p= 0,023*
O²-Gabe vor LOS- in Tagen	13,5 (10,8-16,2) 12 [39]	16,1 (12,1-20,2) 13 [15]	11,9 (8,2-15,5) 10,5 [24]	p=0,110*
CPAP-Beatmung Gesamt in Tagen	31 (23,2-38,7) 33 [37]	38,9 (25,8-52) 39 [13]	26,7 (16,8-36,5) 19,5 [24]	p=0,109*
CPAP-Beatmung vor LOS-in Tagen	6,6 (4-9,3) 4 [39]	8,3 (1,7-14,8) 4,5 [15]	5,6 (3,7-7,6) 4 [24]	p=0,989*
Invasive Beatmung Gesamt in Tagen	17,1 (11,6-22,6) 13 [37]	22,2 (12,7-31,8) 14 [13]	14,3 (7,4-36,5) 10,5 [24]	p=0,072*
Invasive Beatmung vor LOS in Tagen	8,1 (6,2-10) 8 [39]	10,3 (8,6 -12) 10 [15]	6,8 (3,8-9,7) 4,5 [24]	p=0,011*
Maschinelle Beatmung gesamt vor LOS (CPAP + Invasiv)	14,4 (11,2-17,7) 12 [39]	17,7 (10,8-24,6) 13 [15]	12,4 (9,1-15,7 10,5) [24]	p=0,202*

Die Werte sind als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und jeweiliger Median dargestellt; [Anzahl der Frühgeborenen in der Gruppe] * = Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben

3.9.2 Vergleich neonataler Daten zur LOS-Episode und Gesamthospitalisierung

Zum Zeitpunkt des Auftretens der LOS betrug das durchschnittliche Alter bei allen Kindern mit einer LOS 15,4 Tage. Bei Frühgeborenen mit beiden Infektionen begann die LOS nicht signifikant später als bei Frühgeborenen mit alleiniger LOS (16,9 vs. 14,5 Tage, p-Wert: 0,163)

[Tabelle 30]

Das durchschnittliche Gewicht aller Frühgeborenen mit LOS betrug zu Beginn der LOS-Episode 961 Gramm. Kinder mit alleiniger LOS hatten bei Auftreten der LOS durchschnittlich nicht signifikant weniger Gewicht als Kinder mit beiden Infektionen (918 vs. 988 Gramm, p-Wert: 0,515).

Die Gesamthospitalisierung bei allen Kindern mit einer LOS betrug 91,6 Tage. Kinder mit beiden Infektionen wurden länger hospitalisiert als Kinder mit alleiniger LOS, der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz (98,1 vs. 88 Tage, p-Wert: 0,169).

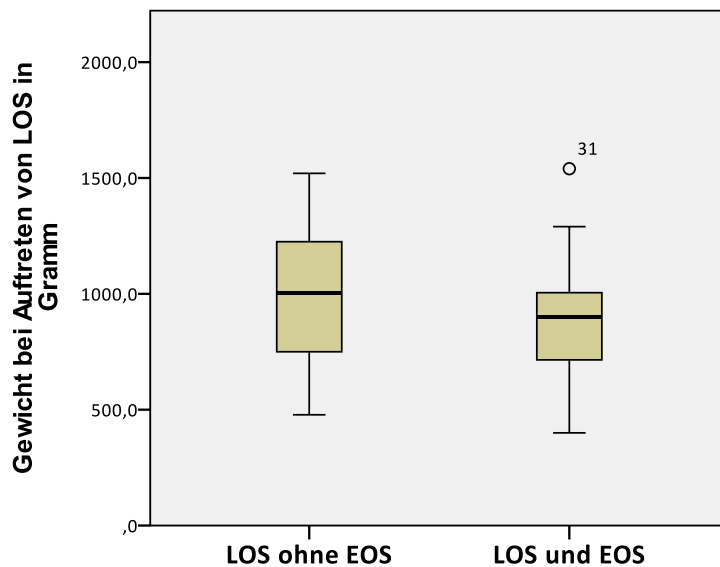
Tabelle 30: Neonatale Daten zur LOS-Episode und Gesamthospitalisierung (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)

Untersucher Parameter	LOS insgesamt	LOS mit EOS	LOS ohne EOS	Signifikan z
Gewicht bei Auftreten in Gramm	961 (857-1066) 983 [34]	918 (737-1099) 900 [13]	988 (850-1126) 1003 [21]	p=0,515**
Alter bei Auftreten von LOS in Tagen	15,4 (12,9 – 17,9) 13 [39]	16,9 (13,2-20,7) 17 [15]	14,5 (11-17,9) 12,5 [24]	p=0,163*
Gesamthospitalisierung in Tagen	91,6 (74,5-100,8) 88 [35]	98,1 (76,2-119,9) 91 [13]	88 (63-112,9) 81 [22]	p=0,169*

Die Werte sind als Mittelwert (95% Konfidenzintervall) und jeweiliger Median dargestellt
[Anzahl der Frühgeborenen in der Gruppe] *= Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben; **= T-Test für unabhängige Stichproben

Abbildung 12 zeigt einen deutlichen statistischen Ausreißer aus der Gruppe LOS mit EOS, dessen Gewicht bei Auftreten von LOS mit 1540 deutlich über den Durchschnitt von 917,8 Gramm liegt.

Abbildung 12: Gewicht bei Auftreten von LOS als Boxplot (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)



3.9.3 Vergleich der Häufigkeiten

Bei den Frühgeborenen mit beiden Sepsisformen wurde die Sauerstoff-Zufuhr vor Auftreten von LOS zu einem größeren Prozentsatz gesteigert (45,5% vs. 11,8%). Der Unterschied war knapp nicht signifikant ($p=0,06$). **[Tabelle 31]**

Die Kinder der Gruppe LOS mit EOS wurden zu einem höheren Prozentsatz erneut vor Auftreten der LOS intubiert (66,7% vs. 45,8%, nicht signifikant, $p\text{-Wert}=0,174$). Bei Auftreten von LOS wurden bei den Frühgeborenen der LOS mit EOS-Gruppe 60% invasiv beatmet, im Vergleich dazu 26,3% in der Gruppe ohne EOS (knapp nicht signifikant: $p\text{-Wert}=0,051$). In der Gruppe der Frühgeborenen, die nicht an einer EOS erkrankten, wurden fünf Frühgeborene (20,8% der Gruppe) bei Auftreten von LOS nicht beatmet, in der Gruppe LOS mit EOS wurden alle Kinder beatmet.

Tabelle 31: Beatmungsunterschiede (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)

Untersuchter Parameter	LOS mit EOS	LOS ohne EOS	Signifikanz
Steigerung der O²-Zufuhr innerhalb 7 Tage vor LOS	Ja 45,5% (5)	Ja 11,8% (2)	$p=0,06^*$
	Nein 54,5% (6)	Nein 88,2% (15)	
Erneute Intubation vor Auftreten von LOS	Ja 66,7% (10)	Ja 45,8% (11)	$p=0,174^*$
	Nein 33,3% (5)	Nein 54,2% (13)	

Beatmung: CPAP oder Invasiv	60% (9) Invasiv 40% (6) CPAP	26,3% (5) Invasiv 73,7% (14) CPAP	p=0,051*
------------------------------------	---	--	-----------------

Die Werte sind in Prozent innerhalb der Gruppe angegeben, in Klammern die jeweilige Anzahl der Frühgeborenen; *= Exakter Test nach Fisher

3.9.4 Körpertemperaturveränderungen bei Auftreten von LOS

Es zeigten sich nur minimale Unterschiede bei den Veränderungen in der Körpertemperatur.

[Tabelle 32]

Temperaturinstabilitäten traten nicht signifikant häufiger bei den Frühgeborenen mit alleiniger LOS auf (50% vs.40%, p-Wert= 0,464). Die Kinder dieser Gruppe hatten auch nicht signifikant öfter eine Hyperthermie. (31,3% vs. 20%, p-Wert= 0,438). Außerdem hatten sie zu einem nicht signifikanten höheren Prozentsatz eine Hypothermie (12,55 vs. 10%; p-Wert= 0,667).

Tabelle 32: Körpertemperaturveränderungen (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)

Untersuchter Parameter	LOS mit EOS	LOS ohne EOS	Signifikanz
Temperaturinstabilität >0,5 Grad in 24 Stunden	ja 40% (4) nein 60% (6)	ja 50% (8) nein 50% (8)	p=0,464*
Hyperthermie >38 Grad	Ja 20% (2) nein 80% (8)	ja 31,3% (5) nein 68,2% (11)	p=0,438*
Hypothermie <36 Grad	Ja 10% (1) nein 90% (9)	ja 12,5% (2) n ein 87% (14)	p=0,667*

Die Werte sind in Prozent innerhalb der Gruppe angegeben in Klammern die jeweilige Anzahl der Frühgeborenen; *= Exakter Test nach Fisher

3.9.5 Atmungsveränderungen

Die Frühgeborenen beider Gruppen zeigten nur zu einem geringen Prozentsatz respiratorische Symptome wie Nasenflügeln, Giemen oder Einziehungen. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant (LOS mit EOS 20% vs. 12%; p-Wert 0,504). **[Tabelle 33]**

Apnoe-Episoden traten in beiden Gruppen ungefähr gleich häufig auf. Kinder mit LOS und EOS hatten häufiger Tachypnoe-Episoden (nicht signifikant 41,7% vs. 16,7%).

Tabelle 33: Atmungsveränderungen (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)

Untersuchter Parameter	LOS mit EOS	LOS ohne EOS	Signifikanz
respiratorische Symptome	ja 20% (2) nein 80% (8)	ja 12,5% (2) nein 87,5% (14)	p=0,504*
Apnoe	ja 54,5% (6) nein 45,5% (5)	ja 60,9% (14) nein 39,1% (9)	p=0,505*
Tachypnoe	ja 41,7% (5) nein 58,3% (7)	ja 16,7% (3) nein 83,7% (15)	p=0,137*

Die Werte sind in Prozent innerhalb der Gruppe angegeben, in Klammern die jeweilige Anzahl der Frühgeborenen; *= Exakter Test nach Fisher

3.9.6 Kardiologische Symptome

In beiden Gruppen ließ sich fast gleich häufig eine Tachykardie beobachten (LOS mit EOS 69,2 % vs. 70%, p-Wert= 0,609). **[Tabelle 34]**

Bei Frühgeborenen mit LOS ohne EOS trat häufiger eine Bradykardie auf (52,4% vs. 35,7%, p-Wert= 0,267). Beide Vergleiche erreichten keine statistische Signifikanz.

Tabelle 34: Kardiologische Symptome (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)

Untersuchter Parameter	LOS mit EOS	LOS ohne EOS	Signifikanz
Tachykardie	ja 69,2% (9) nein 30,8% (4)	ja 70% (14) nein 30% (6)	p=0,609*
Bradykardie	ja 35,7% (5) nein 64,3% (9)	ja 52,4% (11) nein 47,6% (10)	p=0,267*

Die Werte sind in Prozent innerhalb der Gruppe angegeben, in Klammern die jeweilige Anzahl der Frühgeborenen; *= Exakter Test nach Fisher

3.9.7 Hautfarbenveränderungen und gastrointestinale Symptome

In der Gruppe LOS ohne EOS kam es nicht signifikant häufiger zu Hautfarbenveränderungen (47,4% vs. 42,7%, p-Wert= 0,525). **[Tabelle 35]**

Gastrointestinale Symptome traten zu einem geringen Prozentsatz nicht signifikant öfter bei Kindern mit beiden Infektionen auf (63,6% vs. 57,9%, p-Wert= 0,534).

Tabelle 35: Hautfarbenveränderungen und gastrointestinale Symptome (LOS mit EOS vs. LOS ohne EOS)

Untersuchter Parameter	LOS mit EOS	LOS ohne EOS	Signifikanz
Hautfarbenveränderung	ja 41,7% (5) nein 58,3% (7)	ja 47,4% (9) nein 52,6% (10)	p=0,525*
GI-Symptome	ja 63,6% (7) nein 36,4% (4)	ja 57,9% (11) nein 42,1% (8)	p=0,534*

Die Werte sind in Prozent innerhalb der Gruppe angegeben, in Klammern die jeweilige Anzahl der Frühgeborenen; *= Exakter Test nach Fisher

3.10 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei EOS-Infektionen mit positivem Keimnachweis konnten in 58% der Fälle grampositive Erreger nachgewiesen werden. Bei den LOS-Episoden wurden in 91,7% der Proben gramnegative Erreger nachgewiesen. Während des Studienzeitraums ist kein Kind mit LOS gestorben. Von 73 Kindern mit EOS sind zwölf (16,4%) verstorben, dabei waren Hirnblutungen die häufigste Todesursache. Die Kinder mit einer EOS waren in 62,1 % der Fälle männlich. Im Gegensatz dazu waren die Kinder mit einer LOS zu 56,5% weiblich. In der Gruppe mit beiden Infektionen waren 53,3 % weiblich.

Im Vergleich von Frühgeborenen mit alleiniger LOS und Frühgeborenen mit alleiniger EOS zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei Geburtsgewicht, Schwangerschaftswoche und Alter der Mutter. Frühgeborene mit LOS wurden nicht signifikant länger maschinell oder mit Sauerstoff beatmet, erhielten signifikant länger Antibiotika und wurden knapp nicht signifikant länger hospitalisiert. Im Gegensatz zu der EOS-Gruppe war in der LOS-Gruppe kein Amnioninfektionssyndrom der Mutter zu beobachten. Die Kinder mit alleiniger LOS waren nicht signifikant häufiger Zwillinge.

Die Frühgeborenen mit beiden Infektionen hatten im Vergleich zu Kindern mit alleiniger EOS ein signifikant geringeres Geburtsgewicht und sie kamen signifikant früher zur Welt. Die Kinder dieser Gruppe wurden signifikant länger mit Sauerstoff, CPAP-Gerät und invasiv beatmet. Außerdem bekamen sie signifikant länger Antibiotika und waren signifikant länger hospitalisiert. Bei den Kindern mit LOS und EOS gab es signifikant mehr Zwillinge, sie hatten signifikant häufiger eine Retinopathie.

Ein Vergleich der Frühgeborenen mit beiden Infektionen und Frühgeborenen mit alleiniger LOS ergab, dass Kinder mit beiden Infektionen ein nicht signifikant niedrigeres Geburtsgewicht hatten und früher zur Welt kamen. Sie wurden signifikant länger mit Sauerstoff, knapp nicht signifikant maschinell beatmet und nicht signifikant länger therapiert. Sie waren zudem nicht signifikant länger in stationärer Behandlung. Bei den Frühgeborenen mit alleiniger LOS zeigte sich kein Amnioninfektionssyndrom der Mutter. Die Kinder mit beiden Infektionen hatten signifikant häufiger eine Pneumonie und waren zu einem nicht signifikant größeren Anteil Zwillinge.

Im Vergleich der EOS-Episoden mit den LOS-Episoden, zeigten sich bei den LOS-Episoden höhere CRP, Leukozyten- und neutrophile Leukozytenwerte. Frühgeborene der EOS-Gruppe

hatten signifikant öfter eine Hypotonie. Bei den LOS-Episoden zeigten sich signifikant öfter Herzfrequenzveränderungen und signifikant häufiger Tachykardien.

Die Frühgeborenen mit beiden Infektionen wurden vor der Sepsisepisode nicht signifikant länger maschinell beatmet und erhielten insgesamt signifikant länger Sauerstoff. Ihr Gewicht beim Auftreten der Infektion war nicht signifikant niedriger und die Sepsis trat zu einem nicht signifikant späteren Lebenstag auf. Die Kinder der Gruppe waren nicht signifikant länger hospitalisiert. Zu Beginn der Infektion wurden die Frühgeborenen mit beiden Infektionen eher invasiv beatmet. Bezüglich der Körpertemperatur vor und bei Auftritt der LOS zeigten sich keine deutlichen Unterschiede. Kinder mit LOS und EOS hatten öfter eine Tachypnoe. Bei den kardiologischen, gastroenterologischen und neurologischen Symptomen zeigten sich keine deutlichen, signifikanten Unterschiede.

Insgesamt erhöht eine EOS das Risiko für Frühgeborene unter 1500 Gramm zusätzlich eine LOS zu entwickeln (Odds-ratio, 4,9; p-Wert > 0,001).

4 Diskussion

Die korrekte Diagnose der neonatalen Sepsis bleibt weiterhin sehr anspruchsvoll. Diese Studie wurde initiiert, um Risikofaktoren für die LOS zu definieren, die bei der Diagnose hilfreich sein können. Die beiden Formen der Sepsis, also die EOS und die LOS, unterscheiden sich nicht nur im Erregerspektrum, sondern beispielsweise auch bei Inzidenz und Mortalität. (174)

Nach unserem Wissen wurde bisher im deutschsprachigen Raum nicht untersucht, ob VLBW-Frühgeborene mit einer EOS in weiterer Folge ein erhöhtes Risiko haben, zusätzlich an einer LOS zu erkranken. In der vorliegenden Studienpopulation ist das Risiko hoch signifikant erhöht. Des Weiteren sind die Frühgeborenen mit beiden Infektionen mit einem deutlich niedrigeren Geburtsgewicht und einem niedrigeren Gestationsalter zur Welt gekommen als Kinder mit alleiniger LOS bzw. EOS.

Die Inzidenz der EOS bzw. der LOS und das jeweilige Erregerspektrum sind mit anderen Studien vergleichbar. (67,68) Ein bedeutender Anteil der Frühgeborenen in unserer Population waren Zwillinge. Da keines der Kinder mit LOS verstarb, war die Mortalität deutlich geringer als bei vergleichbaren Untersuchungen. (102) Es zeigten sich zwischen den einzelnen Gruppen nur geringe Unterschiede bei den klinischen Symptomen und Laborparametern, mit Ausnahme der CRP-Werte, die bei den LOS-Episoden deutlich höher waren.

Typische Folge- bzw. Begleiterkrankungen (Hirnblutungen, Retinopathie, bronchopulmonale Dysplasie, ...) konnten auch in unser Studienpopulation nachgewiesen werden, insbesondere die ROP trat häufiger in der Gruppe mit beiden Infektionen auf.

EOS als Risikofaktor für LOS

EOS als Risikofaktor für LOS wurde nicht nur in der vorliegenden Studie als solcher benannt, sondern war bereits in der Literatur vorbeschrieben. Leviton et al konnten bei Frühgeborenen (GA unter 28 Wochen) ein erhöhtes Risiko für eine LOS nach EOS nachweisen (Odds Ratio: 2,1). Allerdings wurden die zwei Formen der Sepsis dabei anders definiert (EOS bis zum 7. Lebenstag). (172) Im Gegensatz dazu konnten Wynn et al in einer großen Studie in den USA zeigen, dass das Risiko bei VLBW-Frühgeborenen nicht erhöht ist. Auffällig ist jedoch, dass in der Studienpopulation von Lin et al der Anteil von Kindern, die an beiden Infektionen erkrankten, deutlich geringer war als in unserer Studie (0,13% vs. 3,35%). (171)

In einer andern US-amerikanischen Studie konnte ebenfalls kein erhöhtes Risiko für eine LOS nach EOS festgestellt werden. Obwohl auch in dieser Studie eine große Anzahl an VLBW-Frühgeborenen eingeschlossen wurde, war auch hier der Anteil an Kindern mit beiden Infektionen im Vergleich mit unserer Studie sehr gering (0,31% vs. 3,35%). Außerdem wurden nur Kultur-positive Fälle eingeschlossen, was die Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen verringert. (69)

Eine mögliche Erklärung für eine erhöhte Anfälligkeit für eine erneute Sepsis könnte in der bereits erwähnten Theorie der Immunparalyse liegen. Dabei wird davon ausgegangen, dass das Immunsystem nach der primären proinflammatorischen Entzündungsreaktion in ein länger andauerndes antiinflammatorisches Stadium übergeht. In diesem Stadium kann das angeborene Immunsystem eventuell nicht adäquat auf erneute Stimuli reagieren und der/die PatientIn ist dadurch anfälliger für weitere Infektionen. (169) Die Immunparalyse wurde bisher bei Erwachsenen und älteren Kindern untersucht, dabei wurde festgestellt, dass die Immunparalyse durch die Therapie mit Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF) aufgehoben und das Risiko für eine erneute Infektion gesenkt werden könnte. (175) Es gibt allerdings auch Theorien, die davon ausgehen, dass es bei Frühgeborenen nicht zu einer Immunparalyse kommt, und dass frühe Infektionen das Immunsystem des Neugeborenen stimulieren könnten. (171,176) Die Reaktionen des Immunsystems sind insbesondere in der Gruppe der Frühgeborenen nicht ausreichend untersucht. Da sich das Immunsystem insbesondere bei Frühgeborenen von dem älterer Kinder und Erwachsener unterscheidet, besteht ein Bedarf an Studien, die die Funktion des Immunsystems bei septischen und gesunden Frühgeborenen untersuchen und vergleichen. (69,171)

Geburtsgewicht und Gestationsalter, Alter und Gewicht bei Auftreten der LOS

Niedriges Geburtsgewicht ist ein wichtiger Risikofaktor für LOS, die Inzidenz ist bei den unreifsten Neugeborenen am höchsten. (70) Bei Frühgeborenen in den USA mit einem Geburtsgewicht unter 750 Gramm tritt bei 347 von 1000 stationären Aufnahmen in eine NICU eine LOS auf, bei Kindern über 2500 Gramm liegt die Zahl hingegen nur bei 7 von 1000 Aufnahmen. (177) In unsere Studie wurden nur VLBW-Frühgeborene eingeschlossen, es ist jedoch auffällig, dass Kinder, die an beiden Infektionen erkrankten, durchschnittlich ein geringeres Geburtsgewicht hatten (803 Gramm) als Kinder mit alleiniger LOS (964 Gramm) oder alleiniger EOS (1009 Gramm).

Außerdem war der Anteil an ELBW-Frühgeborenen in der Gruppe mit beiden Infektionen am höchsten (nur EOS: 40%, nur LOS 52%, LOS und EOS 80%). In weiterer Konsequenz war auch das durchschnittliche Gewicht zur Beginn der LOS-Episode bei Kindern mit beiden Infektionen niedriger als bei Frühgeborenen mit alleiniger LOS. (918 vs. 988 Gramm) Wir haben unsere Studienpopulation nicht mit einem gesunden Kollektiv verglichen, aber es scheint das Frühgeborene mit sehr niedrigen Geburtsgewicht auch ein größeres Risiko haben, sowohl an einer EOS, als in weiterer Folge an einer LOS zu erkranken.

Neben niedrigem Geburtsgewicht gilt auch ein niedriges Gestationsalter als Risikofaktor für die LOS. Je früher ein Neugeborenes zu Welt kommt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, an einer Sepsis zu erkranken. (69,178) Durch das niedrige Einschlussgeburtsgewicht war auch das durchschnittliche GA in unserer Population sehr niedrig. Interessanterweise kamen in dieser Studie Kinder mit beiden Infektionen (26,5. SSW) im Schnitt früher zur Welt als Kinder mit alleiniger LOS (28,5. SSW) und alleiniger EOS (28,3. SSW).

Inzidenz

Bei der EOS lag die Inzidenz bei 15,8%, dabei sind sowohl klinische als Kultur-positive Fälle eingerechnet, zählt man nur die Kultur-positiven Fälle, liegt die Inzidenz bei 4,1%. Allerdings werden bei den meisten veröffentlichten Studien nur Neugeborene eingeschlossen, bei denen die Sepsis mit einer Blutkultur bewiesen wurde. In einer großen Kohorte mit VLBW-Frühgeborenen aus 15 europäischen Ländern war die Inzidenz Kultur-positiver EOS mit 2,7% etwas geringer. (68)

Die Inzidenz der LOS ist mit einem Anteil von 8,2% der Studienpopulation geringer als bei vergleichbaren Studien, die nur VLBW-Frühgeborenen eingeschlossen haben. In einer großen Studie aus den USA war der Anteil mit 24% allerdings deutlich höher. (69) In einer großen Kohorte von VLBW-Frühgeborenen in Deutschland erkrankten 9,4% an einer LOS. (67). Die erwähnten Veröffentlichungen beziehen die Zahlen ebenfalls nur auf Kultur-positive LOS-Fälle. Wären in unserer Studie nur Kultur-positive Fälle eingeschlossen worden, läge die Inzidenz in unserer Studienpopulation bei 5,2%.

Mortalität

Die Mortalität bei den EOS-Fällen lag bei 16,4%. Hornik et al berichten bei VLBW-Frühgeborenen von einer deutlich höheren Mortalität (26%). (74) Mularoni et al verglichen

zusätzlich die Mortalität von VLBW-Frühgeborenen mit EOS und ohne EOS (34,3 % vs. 13%). In unserer Studie sind daher weniger Kinder gestorben als im europäischen Durchschnitt. (68) Da im Studienzeitraum kein Kind mit einer LOS gestorben ist, ist die Mortalität deutlich geringer als in den meisten veröffentlichten Studien weltweit. Bei der Publikation von Bekhof et al war die Mortalität bei Frühgeborenen aus den Niederlanden mit 1,4% ebenfalls sehr gering-(102). In einer großen nordamerikanischen Studie mit VLBW-Frühgeborenen lag die Mortalitätsrate mit 15,1% bei Kultur-positiver und 8,5% bei klinischer Sepsis jedoch deutlich höher. (74)

Erregerspektrum

E. Coli (26%), KoNS (21%) und GBS (16%) waren die häufigsten nachgewiesenen Erreger der EOS-Episoden. In einer Publikation aus den USA war der Anteil an E. Coli (34,3%) und GBS (18,2%) vergleichbar, der Anteil an Infektionen mit KoNS (2,3%) war jedoch deutlich geringer, allerdings wurden dabei nur Episoden eingeschlossen, bei denen KoNS in mehreren Blutkulturen nachgewiesen wurden, in unserer Studie, wurde auch ein einzelner Nachweis gewertet. (74) In einer großen europäischen Studie in der auch ein einzelner KoNS-Nachweis gezählt wurde, war das Keimspektrum unserem sehr ähnlich (E.coli: 25% ,KoNS: 22,5% , GBS: 12,8%).(68)

Bei den LOS-Episoden waren KoNS mit 87% (54% Staph. haemolyticus) die häufigsten Erreger. Das deckt sich mit der Aussage, dass aktuell KoNS die am häufigsten nachgewiesenen Erreger bei LOS-Fällen weltweit sind. (95) Allerdings ist der Anteil in unserer Studie höher als in anderen vergleichbaren Ländern, beispielsweise den USA, Deutschland oder Australien, dort lag der Anteil zwischen 53,2 bis 77,9 Prozent. (96) In der Studie von Hornik et al wurden mit 28,3 % deutlich weniger KoNS nachgewiesen, allerdings wurden, wie bereits erwähnt, nur Fälle gewertet, bei denen KoNS mehrmals nachgewiesen werden konnten. (74)

Mütterliche Risikofaktoren

Bei den Müttern von Frühgeborenen mit alleiniger LOS wurde kein Amnioninfektionssyndrom dokumentiert, bei den Müttern von Frühgeborenen mit alleiniger EOS bzw. beiden Infektionen hingegen bei 30 bzw. 40%. Das deckt sich mit der Literatur, bei der ein Amnioninfektionssyndrom insbesondere als Risikofaktor für die EOS gilt. (86)

Ein vorzeitiger Blasensprung gilt ebenfalls als Risikofaktor für neonatale Infektionen, wiederum insbesondere für die EOS. (165) In unserer Studie hatten Mütter von Frühgeborenen mit alleiniger EOS nur unwesentlich häufiger einen vorzeitigen Blasensprung als Mütter mit alleiniger LOS (32 vs. 26%). In der Gruppe mit beiden Infektionen wurde hingegen in fast jedem zweiten Fall (48%) ein vorzeitiger Blasensprung dokumentiert. Vorzeitiger Blasensprung kann daher als Risikofaktor für die EOS bestätigt werden, wird aber auch bei LOS-Fällen in einem Viertel der Fälle beobachtet.

Ein weiterer beachtenswerter Punkt ist, dass ein großer Anteil der Mütter eine Antibiotikatherapie vor der Geburt bekam (EOS 47%, LOS 39%, LOS und EOS 43%). Für diese Studie lagen keine Zahlen vor, wie viele Mütter insgesamt eine Antibiotikatherapie vor oder während der Geburt bekamen. Daher kann nichts über die generelle Effektivität der Prophylaxe ausgesagt werden, die Zahlen zeigen dennoch, dass eine Antibiotikatherapie der Mutter die Infektion des Neugeborenen in vielen Fällen nicht verhindern konnte. Zu diesem Punkt soll nochmal erwähnt werden, dass in manchen Publikationen von einem erhöhten Risiko für LOS nach einer Antibiotikaphylaxe berichtet wird. (167,168)

Klinische Zeichen

Klinische Zeichen gelten allgemein als eher wenig hilfreich um neonatale Sepsis zu erkennen. (102)

Auffällig war dennoch, dass bei den LOS-Episoden der Anteil der Frühgeborenen, die eine Tachykardie zeigten, deutlich höher war als bei den EOS-Episoden (56,4 vs. 2,7%). Dagegen präsentierte sich ein größerer Prozentsatz bei den EOS-Episoden mit einer Hypotonie (39,7 vs. 9,7%). Lim et al konnten bei der EOS ebenfalls signifikant häufiger eine Hypotonie nachweisen, im Gegensatz zeigten sich dort bei den EOS-Fällen fast genauso oft Tachykardien als bei den LOS-Episoden. (101) Dennoch könnte man aus unseren Ergebnissen ableiten, dass bei der EOS eher ein niedriger Blutdruck und bei der LOS eher eine erhöhte Herzfrequenz auf eine Sepsis hindeuten.

Körpertemperaturveränderungen können ebenfalls auf eine Sepsis bei Neugeborenen hindeuten. (86) In unserer Studie präsentierten sich die Frühgeborenen oft mit Temperaturinstabilitäten (LOS mit EOS: 50% vs. alleinige LOS: 40%), allerdings war der Anteil der Kinder, die eine Hypo- bzw. eine Hyperthermie hatten, relativ gering. Über die geringe Aussagekraft von Körpertemperaturveränderungen bei der Diagnose der LOS wird auch in

anderen Publikationen berichtet. (101,102) Dies könnte durch die Tatsache erklärt werden, dass die meisten Frühgeborenen in Inkubatoren behandelt werden. Wenn Körpertemperaturveränderungen bemerkt werden, wird die Temperatur im Inkubator angepasst, meistens bevor ernsthafte Hypo- oder Hyperthermien auftreten können. (102)

Fasst man unter respiratorischen Zeichen Nasenflügeln, Giemen oder thorakale Einziehungen, aber auch zusätzlich Tachypnoe und Apnoe zusammen, ist der Anteil an Sepsisfällen, die diesen Symptomkomplex präsentieren, hoch (66,7% bei den LOS-Episoden und 75,3% bei den EOS-Episoden).

Bei unserem Vergleich von Frühgeborenen mit LOS und EOS vs. alleinige LOS, zeigte sich jedoch, dass sich wenig Frühgeborene mit Nasenflügeln, Giemen oder Einziehungen alleine präsentieren (20% bzw. 12,5%). Allerdings hatten sowohl Frühgeborene mit beiden Infektionen als auch Frühgeborene mit alleiniger LOS oft Apnoen (54,5% und 60,9%). Apnoe war also ein häufig vertretenes Symptom der LOS. Allerdings ist es nicht sehr spezifisch für eine bakterielle Infektion, da respiratorische Zeichen auch oft bei nicht-infektiösen respiratorischen Problemen wie beispielsweise der bronchopulmonalen Dysplasie vorkommen.(102)

Viele der Symptome sind, wenn sie alleine oder selbst, wenn mehrere gemeinsam untersucht werden, eher unspezifisch für die Diagnose der Sepsis. Eine konstante Überwachung mehrerer physiologischer Daten (z.B. Herz-, Atemfrequenz, Blutdruck und Temperaturveränderungen) und die Interpretation mit entsprechenden Algorithmen, könnte allerdings hilfreich sein, um Sepsis-Fälle frühzeitig zu erkennen. (96,129)

Geschlecht und Zwillingsgeburt

Die Mortalität und Morbidität ist bei männlichen Frühgeborenen erhöht. (56,57) Betrachtet man alle Infektionen, die im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht wurden, ist der Anteil an männlichen VLBW mit 55% höher. In verschiedenen Publikationen erkrankten mehr männliche Frühgeborene an einer Sepsis. (179,180) In den einzelnen Gruppen unserer Population gibt es dennoch Unterschiede. Bei den Frühgeborenen mit alleiniger EOS sind 62% männlich, bei alleiniger LOS hingegen 57% weiblich und bei Kindern mit beiden Infektionen ist das Verhältnis fast ausgeglichen (53% weiblich). Die Unterschiede waren nicht signifikant und daher im Einklang mit weiteren Studien, die kein erhöhtes Risiko für männliche Neugeborene nachweisen konnten. (86)

Generell ist der Anteil an Zwillingsschwangerschaften gering. Ein großer Teil der Mehrlinge wird allerdings zu früh geboren. (25)

In unserer Studie waren 60% der Frühgeborenen mit beiden Infektionen Zwillinge, bei der alleiniger LOS bzw. alleiniger EOS war der Anteil ebenfalls relativ hoch (34% bzw. 24%).

Dieses Ergebnis legt nahe, dass Zwillingsgeburt ein Risikofaktor für neonatale Sepsis sein könnte. Boghossian et al untersuchten diesen Zusammenhang in einer großen US-amerikanischen Studie mit VLBW-Frühgeborenen. Aus der Gruppe der Mehrlingsschwangerschaft erkrankten dabei allerdings weniger an einer LOS als bei der Gruppe mit einem einzelnen Kind [22,6 vs.25%]. (181) Da die Anzahl aller Zwillinge, die im Studienraum zur Welt gekommen sind und nicht an einer Sepsis erkrankten, für diese Studie nicht erhoben wurde, ist die Frage, ob eine Zwillingsschwangerschaft das Risiko für eine LOS erhöht, nicht eindeutig zu klären. Es bleibt jedoch auffällig, dass Kinder, die an den beiden Infektionen erkrankten, zu einem hohen Anteil Zwillinge waren.

Laborwerte

Bei den CRP-Werten zeigten sich in unserer Studie deutliche Unterschiede zwischen den EOS- und den LOS-Episoden, insbesondere am ersten Tag der Infektion. Auch die höchsten gemessenen Werte waren bei den LOS-Fällen höher. In der Literatur wird ein Cut-off zwischen 8 und 10 mg/l für die Diagnose der neonatalen Sepsis empfohlen.(118,125) In unserer Studie waren die Durchschnittswerte bei den LOS-Episoden deutlich höher als dieser Cut-off: Die diagnostische Aussagekraft von CRP ist damit zwar nicht bewiesen, dennoch lassen die Ergebnisse darauf schließen, dass bei den LOS-Fällen eher mit deutlich erhöhten Werten zu rechnen ist als bei den EOS-Fällen, und dass die Messung von CRP-Werten in der Diagnosestellung der LOS hilfreich ist. Direkt nach der Geburt kann es auch zu einer physiologischen Erhöhung von CRP-Werten kommen. Außerdem kann eine Erhöhung in den ersten Lebenstagen durch andere Faktoren abseits der Sepsis verursacht werden, beispielsweise durch langdauernde Geburt, Mekoniumaspirationssyndrom oder PROM. Dadurch ist die Interpretation bei der EOS erschwert. Laut Hofer et al können Mehrfachmessungen die Sensitivität und Spezifität erhöhen. (125)

Betrachtet man die weiteren Laborparameter (Leukozyten-, neutrophile Granulozyten, Thrombozytenwerte, IT-Ratio), dann zeigen sich in unserer Studie keine eindeutigen Unterschiede zwischen den EOS und den LOS-Episoden.

Einzelne Laborparameter sind in der Diagnose nur bedingt hilfreich und eine optimale Kombination der Parameter ist schwer definierbar, trotzdem ist das Risiko für eine Infektion erhöht, wenn mindestens zwei Laborparameter im pathologischen Bereich liegen. (182) Es sollte zudem beachtet werden, dass sich die Referenzwerte für einzelne Marker (z.B. CRP) zwischen Reif- und Frühgeborenen deutlich unterscheiden können.(118) Neue diagnostische Techniken wie die PCR, die Messung der Expression von Zytokinen oder Zelloberflächen-Antigenen sind vielversprechend, müssen allerdings weiter evaluiert werden, um zusammen mit der bestehenden Diagnostik ein klareres Bild liefern zu können. (174)

Therapie

Mehrere Studien konnten bereits den Zusammenhang zwischen mechanischer Beatmung und LOS nachweisen. (70,96,183) In unserer Studienpopulation wurden in der Gruppe mit beiden Infektionen alle Kinder beim Auftreten der LOS künstlich beatmet, 60% davon waren intubiert. 45 % benötigten eine erhöhte Sauerstoffkonzentration und 67% wurden vor der LOS-Episode erneut intubiert. Beatmungstuben und zentralen Venenkathetern sind zwei der häufigsten Eintrittspforten für pathologische Keime in das Neugeborene. Die Beatmung mit CPAP-Geräten ist weniger invasiv, allerdings ebenfalls mit Sepsis assoziiert. Wir schließen uns daher den Empfehlungen für strikte Hygiene- und andere Präventionsrichtlinien bei der Therapie von Neugeborenen an, um die Zahl von LOS-Fällen zu verringern. (150,183-185)

Komplikationen und Begleiterkrankungen

VLBW-Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko für diverse Erkrankungen (35), daher haben wir die einzelnen Gruppen unserer Studienpopulation auch auf das Vorliegen von anderen Erkrankungen neben der Sepsis untersucht. Der Anteil der Frühgeborenen, die die Stufen 3 und 4 des Atemnotsyndroms des Neugeborenen hatten, war insbesondere in der Gruppe mit beiden Infektionen hoch (60%). Die Kinder mit beiden Infektionen hatten auch öfter eine Pneumonie, als Kinder mit alleiniger LOS bzw. alleiniger EOS (46,7% vs. 8,7% vs.5,4%). Des Weiteren zeigte sich häufiger eine bronchopulmonale Dysplasie (28,6% vs. 4,3% vs.10%). Das Auftreten dieser Erkrankungen könnte man unter anderem auch auf die Unreife der Lungen zurückführen. (186)

Die Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) trat ebenfalls bei Kindern mit beiden Infektionen häufiger auf (33,3% vs. 13% vs. 5,4%). Die Erkrankung ist bei VLBW-Frühgeborenen häufig,

niedriges Geburtsgewicht, Sauerstofftherapie und Atemnotsyndrom des Neugeborenen sind bekannte Risikofaktoren. Interessanterweise ist in einer Studie von Hwang et al die Prävalenz neonataler Sepsis in der Gruppe mit ROP erhöht und könnte damit auf eine Assoziation zwischen Sepsis und ROP hindeuten. (187)

Hirnblutungen sind ebenfalls mit Frühgeburt und neonataler Sepsis assoziiert. (159,160) Der Anteil an Frühgeborenen, bei denen Hirnblutungen auftraten (keine Unterscheidung zwischen Schweregrad), variierte in der vorliegenden Studie zwischen den verschiedenen Gruppen nicht sehr stark (LOS und EOS: 20%, LOS: 17,4%, EOS: 25,9%). Beachtlich war jedoch, dass bei den EOS-Fällen schwere Hirnblutungen die häufigste Todesursache war.

In der Gruppe mit beiden Infektionen war der Anteil an ELBW-Frühgeborenen noch höher als in den anderen Gruppen, die Frühgeborenen waren dadurch noch anfälliger, das könnte die höhere Anfälligkeit für die meisten Begleiterkrankungen erklären. Zudem sind unsere Ergebnisse konform mit einer amerikanischen Studie, die über erhöhte Morbidität bei ELBW-Frühgeborenen berichtet. (55)

Limitationen

Die Blutkultur ist weiterhin der Goldstandard in der Diagnose der neonatalen Sepsis, jedoch gelingt in vielen Fällen, die als Sepsis gewertet werden, kein Keimnachweis. (96,188) Wir haben uns deshalb entschlossen, auch klinische Sepsis-Fälle einzuschließen, und konnten dadurch die tatsächliche Inzidenz der EOS und LOS im Studienzeitraum untersuchen.

In dieser Studie wurden nur Frühgeborene mit mindestens einer Form der Sepsis eingeschlossen, wir haben die Fälle nicht mit einem gesunden Kollektiv verglichen, da von diesen Kindern einige Parameter nicht aufgezeichnet werden. Dadurch können einige Ergebnisse nicht verallgemeinert werden. Allerdings konnten wir auf diese Weise einige interessante Unterschiede zwischen EOS-, LOS- und Fällen mit beiden Infektionen herausarbeiten.

Abschließend sollte festgehalten werden, dass kein Risikofaktor für sich alleine, einzelne klinische Zeichen oder ein isolierter Laborparameter die Diagnose aller Sepsisfälle ermöglicht. Die diagnostischen Mittel sollten daher optimal kombiniert werden, um insbesondere in der vulnerablen Gruppe der VLBW-Frühgeborenen, potenzielle Infektionen früh zu erkennen und zugleich unnötige Therapie zu vermeiden.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
- (2) 2, Measurement of Fetal and Infant Maturity. In: Behrman, R. Butler, A. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes., editor. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007.
- (3) Siva Subramanian K. **Extremely Low Birth Weight Infant**. 2014; Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/979717-overview#a1>. Accessed 08/05, 2015.
- (4) Beinder E. Impact of iatrogenic preterm birth on newborn morbidity. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2011 Aug;215(4):133-138.
- (5) Steer PJ. The epidemiology of preterm labour--why have advances not equated to reduced incidence? *BJOG* 2006 Dec;113 Suppl 3:1-3.
- (6) Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med* 2010 Feb 11;362(6):529-535.
- (7) Murphy DJ. Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007 Oct;21(5):773-789.
- (8) Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH, et al. The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Mar;192(3):882-886.
- (9) Goldenberg RL, Tamura T. Prepregnancy weight and pregnancy outcome. *JAMA* 1996 Apr 10;275(14):1127-1128.
- (10) Neggers Y, Goldenberg RL. Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome. *J Nutr* 2003 May;133(5 Suppl 2):1737S-1740S.
- (11) Spiegler J, Stichtenoth G, Weichert J, König IR, Schlaud M, V D Wense A, et al. Pregnancy risk factors for very premature delivery: what role do hypertension, obesity and diabetes play? *Arch Gynecol Obstet* 2013 Jul;288(1):57-64.
- (12) Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health* 2007 Jul 24;7:168.
- (13) Aly H, Hammad T, Nada A, Mohamed M, Bathgate S, El-Mohandes A. Maternal obesity, associated complications and risk of prematurity. *J Perinatol* 2010 Jul;30(7):447-451.

- (14) Sacks DA, Black MH, Li X, Montoro MN, Lawrence JM. Adverse Pregnancy Outcomes Using The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Criteria: Glycemic Thresholds and Associated Risks. *Obstet Gynecol* 2015 Jul;126(1):67-73.
- (15) Scifres C, Feghali M, Althouse AD, Caritis S, Catov J. Adverse Outcomes and Potential Targets for Intervention in Gestational Diabetes and Obesity. *Obstet Gynecol* 2015 Aug;126(2):316-325.
- (16) Mitanchez D, Yzydorczyk C, Simeoni U. What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? *World J Diabetes* 2015 Jun 10;6(5):734-743.
- (17) Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2003 Oct;102(4):850-856.
- (18) Yogev Y, Langer O. Spontaneous preterm delivery and gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Arch Gynecol Obstet* 2007 Oct;276(4):361-365.
- (19) Amaral LM, Cunningham MW, Jr, Cornelius DC, LaMarca B. Preeclampsia: long-term consequences for vascular health. *Vasc Health Risk Manag* 2015 Jul 15;11:403-415.
- (20) Bakker R, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Blood pressure in different gestational trimesters, fetal growth, and the risk of adverse birth outcomes: the generation R study. *Am J Epidemiol* 2011 Oct 1;174(7):797-806.
- (21) Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA* 2006 Apr 19;295(15):1809-1823.
- (22) Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ* 2003 Aug 9;327(7410):313.
- (23) Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver S, Goepfert AR, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth Project: placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Sep;195(3):792-796.
- (24) Tan MY, To M. Recent advances in the prevention and management of preterm birth. *F1000Prime Rep* 2015 Apr 2;7:40-40. eCollection 2015.
- (25) Schaaf JM, Mol BW, Abu-Hanna A, Ravelli AC. Trends in preterm birth: singleton and multiple pregnancies in the Netherlands, 2000-2007. *BJOG* 2011 Sep;118(10):1196-1204.
- (26) Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004 Mar;103(3):551-563.
- (27) Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FG, Souza JP. Predictors of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2006 Jul;94(1):5-11.

- (28) Kollmann M, Gaulhofer J, Lang U, Klaritsch P. Placenta praevia: incidence, risk factors and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015 Jun 4;1-4.
- (29) Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Nov;175(5):1286-1292.
- (30) Smith KF, Huber LR, Issel LM, Warren-Findlow J. The Association Between Maternal Depression During Pregnancy and Adverse Birth Outcomes: A Retrospective Cohort Study of PRAMS Participants. *J Community Health* 2015 Apr 2.
- (31) Gouin K, Murphy K, Shah PS, Knowledge Synthesis group on Determinants of Low Birth Weight and Preterm Births. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Apr;204(4):340.e1-340.12.
- (32) Keegan J, Parva M, Finnegan M, Gerson A, Belden M. Addiction in pregnancy. *J Addict Dis* 2010 Apr;29(2):175-191.
- (33) Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VW, Malini S, Rehm J. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2011 Nov;118(12):1411-1421.
- (34) Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2012. *Natl Vital Stat Rep* 2013 Sep;62(3):1-20.
- (35) Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012 Jun;129(6):1019-1026.
- (36) Euro-Peristat project with SCPE and Eurocat. *European Perinatal Health Report. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010*. 2013; Available at: <http://www.europeristat.com/reports.html>. Accessed 07/08, 2015.
- (37) Lawn JE, Cousens S, Zupan J, Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005 Mar 5-11;365(9462):891-900.
- (38) Isayama T, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. *Pediatrics* 2012 Oct;130(4):e957-65.
- (39) Trotter A, Schnakenburg C, Pohlandt F. Infant mortality in Germany (2008-2012)--lower in the former German Democratic Republic? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2014 Aug;218(4):153-162.

- (40) Laughon M, O'Shea MT, Allred EN, Bose C, Kuban K, Van Marter LJ, et al. Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation. *Pediatrics* 2009 Aug;124(2):637-648.
- (41) Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004 Nov 17;292(19):2357-2365.
- (42) Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007 Jun;161(6):583-590.
- (43) Quinn GE, Dobson V, Saigal S, Phelps DL, Hardy RJ, Tung B, et al. Health-related quality of life at age 10 years in very low-birth-weight children with and without threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2004 Nov;122(11):1659-1666.
- (44) Msall ME, Phelps DL, Hardy RJ, Dobson V, Quinn GE, Summers CG, et al. Educational and social competencies at 8 years in children with threshold retinopathy of prematurity in the CRYO-ROP multicenter study. *Pediatrics* 2004 Apr;113(4):790-799.
- (45) Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF, et al. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA* 2003 Mar 5;289(9):1124-1129.
- (46) Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, Serenius F. Impact at age 11 years of major neonatal morbidities in children born extremely preterm. *Pediatrics* 2011 May;127(5):e1247-57.
- (47) Luu TM, Ment LR, Schneider KC, Katz KH, Allan WC, Vohr BR. Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics* 2009 Mar;123(3):1037-1044.
- (48) Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008 Jan 19;371(9608):261-269.
- (49) Payne NR, Carpenter JH, Badger GJ, Horbar JD, Rogowski J. Marginal increase in cost and excess length of stay associated with nosocomial bloodstream infections in surviving very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004 Aug;114(2):348-355.
- (50) Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993-2006. *Pediatrics* 2010 Aug;126(2):291-297.
- (51) Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011 Jan 20;364(3):255-264.
- (52) Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol* 2008 Mar;92(3):320-325.

- (53) Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ, et al. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2004 Jun;144(6):799-803.
- (54) Singer LT, Salvator A, Guo S, Collin M, Lilien L, Baley J. Maternal psychological distress and parenting stress after the birth of a very low-birth-weight infant. *JAMA* 1999 Mar 3;281(9):799-805.
- (55) Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010 Sep;126(3):443-456.
- (56) Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, Oh W, Ehrenkranz RA, Shankaran S, et al. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000 Nov;83(3):F182-5.
- (57) Shinwell ES, Blickstein I, Lusk A, Reichman B. Excess risk of mortality in very low birthweight triplets: a national, population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 Jan;88(1):F36-40.
- (58) Sommer C, Resch B, Simoes EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J* 2011;5:144-154.
- (59) Resch B, Resch E, Freidl T, Maurer U, Haas J, Muller W. Preterm twin and triplet pregnancies are at increased risk for the development of cystic periventricular leukomalacia. *Eur J Paediatr Neurol* 2013 Mar;17(2):148-152.
- (60) Bettge S, Oberwohrmann S, Brockstedt M, Buhrer C. Birth weight and special educational needs: results of a population-based study in Berlin. *Dtsch Arztebl Int* 2014 May 9;111(19):337-344.
- (61) Goddeeris JH, Saigal S, Boyle MH, Paneth N, Streiner DL, Stoskopf B. Economic outcomes in young adulthood for extremely low birth weight survivors. *Pediatrics* 2010 Nov;126(5):e1102-8.
- (62) Husby IM, Skranes J, Olsen A, Brubakk AM, Evensen KA. Motor skills at 23 years of age in young adults born preterm with very low birth weight. *Early Hum Dev* 2013 Sep;89(9):747-754.
- (63) Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am* 2013 Apr;60(2):367-389.
- (64) Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK, Jr, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009 Dec;28(12):1052-1056.

- (65) Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011 May;127(5):817-826.
- (66) Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Nov;30(11):937-941.
- (67) Hartel C, Faust K, Avenarius S, Bohnhorst B, Emeis M, Gebauer C, et al. Epidemic microclusters of blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants: experience of the German Neonatal Network. *PLoS One* 2012;7(6):e38304.
- (68) Mularoni A, Madrid M, Azpeitia A, Valls i Soler A. The role of coagulase-negative staphylococci in early onset sepsis in a large European cohort of very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2014 May;33(5):e121-5.
- (69) Wynn JL, Hansen NI, Das A, Cotten CM, Goldberg RN, Sanchez PJ, et al. Early sepsis does not increase the risk of late sepsis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2013 May;162(5):942-8.e1-3.
- (70) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002 Aug;110(2 Pt 1):285-291.
- (71) Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Jul;24(7):635-639.
- (72) Al-Taiar A, Hammoud MS, Cuiqing L, Lee JK, Lui KM, Nakwan N, et al. Neonatal infections in China, Malaysia, Hong Kong and Thailand. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013 May;98(3):F249-55.
- (73) Bizzarro MJ, Shabanova V, Baltimore RS, Dembry LM, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Neonatal sepsis 2004-2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci. *J Pediatr* 2015 May;166(5):1193-1199.
- (74) Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Jr, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2012 May;88 Suppl 2:S69-74.
- (75) Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B, Israel Neonatal Network. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. *Clin Infect Dis* 2005 Jan 15;40(2):218-224.
- (76) Kollmann TR, Crabtree J, Rein-Weston A, Blimkie D, Thommai F, Wang XY, et al. Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults. *J Immunol* 2009 Dec 1;183(11):7150-7160.

- (77) Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol* 2007 May;7(5):379-390.
- (78) Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants. *Br J Haematol* 2000 Jul;110(1):18-28.
- (79) Haque KN. Neonatal sepsis in the very low birth weight preterm infants: Part 1: Review of patho-physiology. *HAMDAN MEDICAL JOURNAL* 2010;3(1):1-10.
- (80) Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:985646.
- (81) van den Berg JP, Westerbeek EA, van der Klis FR, Berbers GA, van Elburg RM. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum Dev* 2011 Feb;87(2):67-72.
- (82) Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1996 Nov;36(5):248-255.
- (83) Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000 May 18;342(20):1500-1507.
- (84) Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001 Jul;15 Suppl 2:41-56.
- (85) Goldenberg RL, Culhane JF. Infection as a cause of preterm birth. *Clin Perinatol* 2003 Dec;30(4):677-700.
- (86) Nizet V, Klein JO. Bacterial Sepsis and Meningitis. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, Remington JS, Klein JO, editors. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 8th ed.: Elsevier Health Sciences; 2015. p. 217-271.
- (87) Gallagher PG, Baltimore RS. Sepsis Neonatorum. In: MacMillan JA, Feigin RD, DeAngelis CD, Jones MD, editors. *Oski's Pediatrics: Principles & Practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 482-492.
- (88) Isenberg H. Meningitis im Kindesalter und Neugeborenenensepsis. : Steinkopff; 2013.
- (89) Samanta S, Farrer K, Breathnach A, Heath PT. Risk factors for late onset gram-negative infections: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 Jan;96(1):F15-8.
- (90) Rennie JM. Rennie \& Robertson's Textbook of Neonatology. : Elsevier Health Sciences UK; 2012.
- (91) Speer CP. Neonatologie. In: Speer CP, Gahr M, editors. *Pädiatrie*. 4th ed. Heidelberg: Springer; 2013. p. 182-186.

- (92) Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005 Sep;116(3):595-602.
- (93) Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Early-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* 1996 Jul;129(1):72-80.
- (94) Nemsadze K. Early Detection and Prevention of Neonatal Sepsis. In: Resch B, editor. *Neonatal Bacterial Infection: InTech*; 2013.
- (95) van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Maciolek MA, Flier A, Krediet TG. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology* 2010;97(1):22-28.
- (96) Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015 May;100(3):F257-63.
- (97) Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence* 2014 Jan 1;5(1):170-178.
- (98) Drudy D, Mullane NR, Quinn T, Wall PG, Fanning S. *Enterobacter sakazakii*: an emerging pathogen in powdered infant formula. *Clin Infect Dis* 2006 Apr 1;42(7):996-1002.
- (99) Tresoldi AT, Padoveze MC, Trabasso P, Veiga JF, Marba ST, von Nowakowski A, et al. *Enterobacter cloacae* sepsis outbreak in a newborn unit caused by contaminated total parenteral nutrition solution. *Am J Infect Control* 2000 Jun;28(3):258-261.
- (100) Didier C, Streicher MP, Chognot D, Campagni R, Schnebelen A, Messer J, et al. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. *Eur J Pediatr* 2012 Apr;171(4):681-687.
- (101) Lim WH, Lien R, Huang YC, Chiang MC, Fu RH, Chu SM, et al. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol* 2012 Aug;53(4):228-234.
- (102) Bekhof J, Reitsma JB, Kok JH, Van Straaten IH. Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2013 Apr;172(4):501-508.
- (103) Modi N, Dore CJ, Saraswatula A, Richards M, Bamford KB, Coello R, et al. A case definition for national and international neonatal bloodstream infection surveillance. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009 Jan;94(1):F8-12.
- (104) Genzel-Borovicz\'eny O, Mihatsch W, Roos R, Pozza SBD, Benz M, Bidlingmaier C, et al. *Checkliste Neonatologie*. : Thieme; 2015.
- (105) Spector SA, Ticknor W, Grossman M. Study of the usefulness of clinical and hematologic findings in the diagnosis of neonatal bacterial infections. *Clin Pediatr (Phila)* 1981 Jun;20(6):385-392.

- (106) Cernada M, Serna E, Bauerl C, Collado MC, Perez-Martinez G, Vento M. Genome-wide expression profiles in very low birth weight infants with neonatal sepsis. *Pediatrics* 2014 May;133(5):e1203-11.
- (107) Kumar Y, Qunibi M, Neal TJ, Yoxall CW. Time to positivity of neonatal blood cultures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001 Nov;85(3):F182-6.
- (108) Towers CV, Carr MH, Padilla G, Asrat T. Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Oct;179(4):879-883.
- (109) Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004 Feb;50(2):279-287.
- (110) Meem M, Modak JK, Mortuza R, Morshed M, Islam MS, Saha SK. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J Glob Health* 2011 Dec;1(2):201-209.
- (111) Haque KN. Neonatal sepsis in the very low birth weight preterm infants: Part 2: Review of definition, diagnosis and management. *J Med Sci* 2010;3(1):11-27.
- (112) Ng PC, Lam HS. Biomarkers in neonatology: the next generation of tests. *Neonatology* 2012;102(2):145-151.
- (113) Bentlin MR, de Souza Rugolo, Lígia Maria Suppo. Late-onset sepsis: epidemiology, evaluation, and outcome. *NeoReviews* 2010;11(8):e426-e435.
- (114) Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993 Sep;92(3):431-435.
- (115) Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998 Oct;102(4):E41.
- (116) Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem* 2001 Jun;47(6):1016-1022.
- (117) Forest JC, Lariviere F, Dolce P, Masson M, Nadeau L. C-reactive protein as biochemical indicator of bacterial infection in neonates. *Clin Biochem* 1986 Jun;19(3):192-194.
- (118) Hofer N, Muller W, Resch B. Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life. *Clin Chem Lab Med* 2011 Feb;49(2):297-302.
- (119) Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta* 2011 May 12;412(11-12):1053-1059.

- (120) Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011 May;37(5):747-762.
- (121) Ng PC, Li K, Wong RP, Chui K, Wong E, Li G, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 May;88(3):F209-13.
- (122) Resch B, Gusenleitner W, Muller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr* 2003;92(2):243-245.
- (123) Steinberger E, Hofer N, Resch B. Cord blood procalcitonin and Interleukin-6 are highly sensitive and specific in the prediction of early-onset sepsis in preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest* 2014 Aug;74(5):432-436.
- (124) Genel F, Atlihan F, Gulez N, Kazanci E, Vergin C, Terek DT, et al. Evaluation of adhesion molecules CD64, CD11b and CD62L in neutrophils and monocytes of peripheral blood for early diagnosis of neonatal infection. *World J Pediatr* 2012 Feb;8(1):72-75.
- (125) Hofer N, Zacharias E, Muller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology* 2012;102(1):25-36.
- (126) Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. *PLoS Med* 2010 Mar 9;7(3):e1000213.
- (127) Kasper DC, Altiok I, Mechtler TP, Bohm J, Straub J, Langgartner M, et al. Molecular detection of late-onset neonatal sepsis in premature infants using small blood volumes: proof-of-concept. *Neonatology* 2013;103(4):268-273.
- (128) Altun O, Almuhayawi M, Ullberg M, Ozenci V. Clinical evaluation of the FilmArray blood culture identification panel in identification of bacteria and yeasts from positive blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 2013 Dec;51(12):4130-4136.
- (129) Fairchild KD. Predictive monitoring for early detection of sepsis in neonatal ICU patients. *Curr Opin Pediatr* 2013 Apr;25(2):172-179.
- (130) Moorman JR, Carlo WA, Kattwinkel J, Schelonka RL, Porcelli PJ, Navarrete CT, et al. Mortality reduction by heart rate characteristic monitoring in very low birth weight neonates: a randomized trial. *J Pediatr* 2011 Dec;159(6):900-6.e1.
- (131) Lin TY, Kao HT, Hsieh SH, Huang YC, Chiu CH, Chou YH, et al. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2003 Oct;22(10):889-894.
- (132) Baldwin S, Whitley RJ. Intrauterine herpes simplex virus infection. *Teratology* 1989 Jan;39(1):1-10.
- (133) Stanway G, Hyypia T. Parechoviruses. *J Virol* 1999 Jul;73(7):5249-5254.

- (134) Pinninti SG, Angara R, Feja KN, Kimberlin DW, Leach CT, Conrad DA, et al. Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series. *J Pediatr* 2012 Jul;161(1):134-8.e1-3.
- (135) Tebruegge M, Curtis N. Enterovirus infections in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009 Aug;14(4):222-227.
- (136) Verboon-Maciolek MA, Krediet TG, Gerards LJ, Fleer A, van Loon TM. Clinical and epidemiologic characteristics of viral infections in a neonatal intensive care unit during a 12-year period. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Oct;24(10):901-904.
- (137) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002 Jul 25;347(4):240-247.
- (138) Lopez Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernandez Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003 Apr;20(3):153-163.
- (139) Benjamin DK, Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006 Jan;117(1):84-92.
- (140) Lebel MH. Meningitis. In: MacMillan JA, Feigin RD, DeAngelis CD, Jones MD, editors. *Oski's Pediatrics: Principles & Practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 493-496.
- (141) Russell AB, Sharland M, Heath PT. Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012 Mar;97(2):F141-6.
- (142) Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M, et al. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 Jan;96(1):F4-8.
- (143) Al-Taiar A, Hammoud MS, Cuiqing L, Lee JK, Lui KM, Nakwan N, et al. Neonatal infections in China, Malaysia, Hong Kong and Thailand. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013 May;98(3):F249-55.
- (144) Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2014 Jan;27(1):21-47.
- (145) Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012 May;129(5):1006-1015.
- (146) Van Houten MA, Uiterwaal CS, Heesen GJ, Arends JP, Kimpen JL. Does the empiric use of vancomycin in pediatrics increase the risk for Gram-negative bacteremia? *Pediatr Infect Dis J* 2001 Feb;20(2):171-177.

- (147) Singh N, Patel KM, Leger MM, Short B, Sprague BM, Kalu N, et al. Risk of resistant infections with Enterobacteriaceae in hospitalized neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Nov;21(11):1029-1033.
- (148) Isaacs D, Fraser S, Hogg G, Li HY. Staphylococcus aureus infections in Australasian neonatal nurseries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004 Jul;89(4):F331-5.
- (149) Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 Jan;96(1):F9-F14.
- (150) Pammi M, Weisman LE. Late-onset sepsis in preterm infants: update on strategies for therapy and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015 Apr;13(4):487-504.
- (151) Anthony M, Bedford-Russell A, Cooper T, Fry C, Heath PT, Kennea N, et al. Managing and preventing outbreaks of Gram-negative infections in UK neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013 Nov;98(6):F549-53.
- (152) Rasigade JP, Raulin O, Picaud JC, Tellini C, Bes M, Grando J, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus capitis with reduced vancomycin susceptibility causes late-onset sepsis in intensive care neonates. *PLoS One* 2012;7(2):e31548.
- (153) Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011 Nov;159(5):720-725.
- (154) Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics* 2000 Dec;106(6):1387-1390.
- (155) Carcillo JA. A synopsis of 2007 ACCM clinical practice parameters for hemodynamic support of term newborn and infant septic shock. *Early Hum Dev* 2014 Mar;90 Suppl 1:S45-7.
- (156) Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol* 2010 Jun;37(2):439-479.
- (157) Kissoon N, Orr RA, Carcillo JA. Updated American College of Critical Care Medicine--pediatric advanced life support guidelines for management of pediatric and neonatal septic shock: relevance to the emergency care clinician. *Pediatr Emerg Care* 2010 Nov;26(11):867-869.
- (158) Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009 Jan;123(1):58-66.

- (159) Sarkar S, Bhagat I, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM. Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol* 2009 Jun;26(6):419-424.
- (160) Strunk T, Inder T, Wang X, Burgner D, Mallard C, Levy O. Infection-induced inflammation and cerebral injury in preterm infants. *Lancet Infect Dis* 2014 Aug;14(8):751-762.
- (161) Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, Marret S, Vieux R, Aujard Y, et al. Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants. *Pediatrics* 2013 Aug;132(2):e372-80.
- (162) Alshaikh B, Yusuf K, Sauve R. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2013 Jul;33(7):558-564.
- (163) Benjamin DK, Jr, DeLong ER, Cotten CM, Garges HP, Clark RH. Postconception age and other risk factors associated with mortality following Gram-negative rod bacteremia. *J Perinatol* 2004 Mar;24(3):169-174.
- (164) Roilides E, Kyriakides G, Kaditsoglou I, Farmaki E, Venzon D, Katsaveli A, et al. Septicemia due to multiresistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit: a case-control study. *Am J Perinatol* 2000;17(1):35-39.
- (165) Graham PL, 3rd, Begg MD, Larson E, Della-Latta P, Allen A, Saiman L. Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Feb;25(2):113-117.
- (166) Leigh L, Stoll BJ, Rahman M, McGowan J, Jr. *Pseudomonas aeruginosa* infection in very low birth weight infants: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 1995 May;14(5):367-371.
- (167) Glasgow TS, Young PC, Wallin J, Kwok C, Stoddard G, Firth S, et al. Association of intrapartum antibiotic exposure and late-onset serious bacterial infections in infants. *Pediatrics* 2005 Sep;116(3):696-702.
- (168) Ashkenazi-Hoffnung L, Melamed N, Ben-Haroush A, Livni G, Amir J, Bilavsky E. The association of intrapartum antibiotic exposure with the incidence and antibiotic resistance of infantile late-onset serious bacterial infections. *Clin Pediatr (Phila)* 2011 Sep;50(9):827-833.
- (169) Frazier WJ, Hall MW. Immunoparalysis and adverse outcomes from critical illness. *Pediatr Clin North Am* 2008 Jun;55(3):647-68, xi.
- (170) Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 2011 Dec 21;306(23):2594-2605.

- (171) Lin CB, Hornik CP, Clark R, Cotten CM, Benjamin DK,Jr, Cohen-Wolkoweiz M, et al. Very low birth weight neonates who survive early-onset sepsis do not have an increased risk of developing late-onset sepsis. *Early Hum Dev* 2012 Nov;88(11):905-909.
- (172) Leviton A, Dammann O, Engelke S, Allred E, Kuban KC, O'Shea TM, et al. The clustering of disorders in infants born before the 28th week of gestation. *Acta Paediatr* 2010 Dec;99(12):1795-1800.
- (173) Hofer N, Zacharias E, Muller W, Resch B. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. *J Perinat Med* 2012 Sep;40(5):587-590.
- (174) Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol* 2015 Dec 2.
- (175) Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, Tomarello S, Wewers MD, Volk HD, et al. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2011 Mar;37(3):525-532.
- (176) Strunk T, Doherty D, Jacques A, Simmer K, Richmond P, Kohan R, et al. Histologic chorioamnionitis is associated with reduced risk of late-onset sepsis in preterm infants. *Pediatrics* 2012 Jan;129(1):e134-41.
- (177) Downey LC, Smith PB, Benjamin DK,Jr. Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. *Early Hum Dev* 2010 Jul;86 Suppl 1:7-12.
- (178) Jean-Baptiste N, Benjamin DK,Jr, Cohen-Wolkowicz M, Fowler VG,Jr, Laughon M, Clark RH, et al. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011 Jul;32(7):679-686.
- (179) Kamath S, Mallaya S, Shenoy S. Nosocomial infections in neonatal intensive care units: profile, risk factor assessment and antibiogram. *Indian J Pediatr* 2010 Jan;77(1):37-39.
- (180) Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J* 1998 Jul;17(7):593-598.
- (181) Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J Pediatr* 2013 Jun;162(6):1120-4, 1124.e1.
- (182) Celik HT, Portakal O, Yigit S, Hascelik G, Korkmaz A, Yurdakok M. Comparison of the efficacy of new leukocyte parameters with serum C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6 levels in the diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatr Int* 2015 Jul 17.

- (183) Polin RA, Denson S, Brady MT, Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics* 2012 Apr;129(4):e1104-9.
- (184) Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003 Aug;27(4):293-301.
- (185) Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect* 2014 Jan;68 Suppl 1:S24-32.
- (186) Resch B, Resch E, Muller W. Should respiratory care in preterm infants include prophylaxis against respiratory syncytial virus infection? The case in favour. *Paediatr Respir Rev* 2013 Jun;14(2):130-136.
- (187) Hwang JH, Lee EH, Kim EA. Retinopathy of Prematurity among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea: Incidence, Treatment, and Risk Factors. *J Korean Med Sci* 2015 Oct;30 Suppl 1:S88-94.
- (188) Meem M, Modak JK, Mortuza R, Morshed M, Islam MS, Saha SK. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J Glob Health* 2011 Dec;1(2):201-209.