

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin

Prof. Dr. med. H. Rüden

**Gefäßkatheter als Risikofaktoren für die nosokomiale Sepsis bei  
neonatologischen Intensivpatienten**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der  
medizinischen Doktorwürde

Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von

Anne Gastmeier

aus Potsdam

Referent: Prof. Dr. med. H. Rüden

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. J.H. Schäfer

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus  
Benjamin Franklin

Promoviert am: 15.01.2008

# Gefäßkatheter als Risikofaktoren für die nosokomiale Sepsis bei neonatologischen Intensivpatienten

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	4
2. Zielstellung .....	10
3. Methode .....	11
3.1. Studienorganisation .....	11
3.2. Dateneingabe .....	12
3.3. Definitionen .....	13
3.3.1. Definitionen für die primäre Sepsis .....	13
3.3.2. Definitionen für ZVK und PVK .....	15
3.3.3. Definitionen für die Gefäßkatheter-Anwendung und Gefäßkatheter-Assoziation .....	16
3.4. Datenanalyse .....	16
3.4.1. Deskriptive Analysen .....	16
3.4.2. Uni- und multivariate Risikofaktorenanalysen .....	18
4. Ergebnisse .....	21
4.1. Charakteristik der Zentren und der Patienten .....	21
4.2. Beschreibung der Gefäßkatheteranwendung .....	22
4.3. Beschreibung des Auftretens der primären Sepsis und Benennung der Erreger .....	24
4.4. Assoziation der Sepsis-Fälle mit ZVK- und PVK-Anwendung .....	26
4.5. Sepsisraten nach Geburtsgewichtsklassen .....	28
4.6. Zeit bis zum Auftreten der Sepsis .....	30
4.6.1. Zeit bis zum Auftreten der Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei Patienten mit ausschließlich ZVK- oder ausschließlich PVK-Tagen .....	30
4.6.2. Zeit bis zum Auftreten der Sepsis bei Patienten mit ausschließlicher ZVK- oder PVK-Anwendung sowie kombinierter Anwendung .....	34
4.7. Ergebnisse der Cox-Regressions-Analyse .....	39
5. Diskussion .....	43
5.1. Diskussion der deskriptiven Daten .....	43
5.2. Diskussion des Zeitpunktes des Auftretens der Sepsis .....	49
5.3. Diskussion der Risikofaktoren .....	51
5.4. Limitationen der Studie .....	56
5.4.1. Die Definition für die nosokomiale Sepsis .....	56
5.4.2. Statistische Methoden .....	57
5.5. Schlussfolgerungen .....	57
6. Zusammenfassung .....	59
7. Literatur .....	61

## 1. Einleitung

Die Fortschritte der neonatologischen Intensivmedizin in den letzten Jahrzehnten haben dazu geführt, dass selbst Neugeborene mit extrem niedrigem Geburtsgewicht gute Überlebenschancen haben <sup>1</sup>. Allerdings haben diese Neugeborenen hohe, mit ihrer Unreife verbundene, Komplikations-Risiken. Eine der wichtigsten Komplikationen ist die nosokomiale Sepsis, deren Häufigkeit umgekehrt proportional zum Gestationsalter ist. Außerdem sind mit ihrem Auftreten häufig andere Komplikationen verbunden wie z.B. chronische Lungenerkrankungen und nekrotisierende Enterokolitis (NEC) <sup>2, 3</sup>.

Die Ursache für das hohe Risiko der Frühgeborenen, eine nosokomiale Sepsis zu erwerben, liegt vor allem in ihrem unreifen Immunsystem begründet, in der unvollständigen Hautintegrität, den häufigen erforderlichen invasiven Prozeduren, ihrer Exposition zu einer Vielzahl von Ärzten und Pflegekräften sowie einer zur bakteriellen Kolonisation führenden Umgebung <sup>4, 5, 6</sup>.

Die in Studien berichtete Inzidenz der nosokomialen Sepsis bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g beträgt 16-30 % <sup>7, 8, 3, 9, 10, 11</sup> bei Kindern unter 1.000 g Geburtsgewicht reicht sie sogar an 50 % heran <sup>10</sup>.

Ein großer Teil der Sepsis-Fälle in der Neonatologie wird durch intravaskuläre Katheter verursacht <sup>12, 13, 14, 15</sup>. Das schließt periphere intravenöse Katheter (PVK) und zentrale Gefäßkatheter (ZVK) wie chirurgisch platzierte Katheter, umbilikale Katheter und peripher inserierte zentrale Katheter (PICC) ein. PVK sind die am meisten benutzten Katheter für den Gefäß-Zugang in der Neonatologie und nicht-getunnelte ZVK (umbilikale Katheter und PICC) sind die am meisten genutzten Katheter für intravenöse Langzeit-Anwendungen.

Viele Katheter-assoziierte Infektionen nehmen ihren Ausgangspunkt von der Eintrittsstelle des Katheters in die Haut. In diesen Fällen sind vor allem die auf der Hautoberfläche anzutreffenden Erreger wie Koagulase-negative Staphylokokken die häufigsten Infektionserreger <sup>16, 17, 18</sup>. Aber auch kontaminierte Infusionen, Medikamente, Blutprodukte können die Ursache der Katheter-assoziierten Sepsis

sein. Ebenso können sie durch Kontaminationen bei Manipulationen und Konnektionen am System ausgelöst werden <sup>19, 20, 21, 22</sup>.

Die Letalität dieser Infektionen ist hoch und beträgt 17-21 % <sup>3, 7, 8</sup>. Außerdem führen die nosokomialen Sepsisfälle bei Neugeborenen zu einer deutlichen Verlängerung der Verweildauer und erheblichen zusätzlichen Kosten. So wird laut einer amerikanischen Studie durch die nosokomiale Sepsis die Verweildauer pro Frühgeborenes um etwa 14 Tage verlängert, und die Krankenhauskosten werden um durchschnittlich \$ 25.090 erhöht <sup>23</sup>. Eine andere Studie hat gezeigt, dass im Krankenhaus erworbene Infektionen den Aufenthalt der Frühgeborenen sogar um durchschnittlich 24 Tage verlängern <sup>24</sup>. Die Extrakosten wurden auf 11.750 € geschätzt, was doppelt soviel war wie bei den Kontrollpatienten dieser Studie.

Wegen dieser erheblichen Konsequenzen der nosokomialen Sepsis bei Frühgeborenen haben alle Maßnahmen zu ihrer Reduktion eine hohe Priorität. Die Surveillance nosokomialer Infektionen ist eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine effektive Infektionsprävention. Unter Surveillance versteht man die fortlaufende, systematische Erfassung, Analyse und Interpretation der Gesundheitsdaten, die für die Planung, Einführung und Evaluation von medizinischen Maßnahmen notwendig sind. Dazu gehört die aktuelle Übermittlung der Daten an diejenigen, die diese Informationen benötigen <sup>25</sup>.

Dementsprechend soll die Surveillance der nosokomialen Infektionen dazu dienen, Probleme und Trends zu erkennen, um darauf reagieren zu können und letztlich zu einer Reduktion nosokomialer Infektionen zu gelangen. Damit ist sie ein wichtiges Element des Qualitätsmanagements im Gesundheitswesen. Häufig geht es dabei nicht nur um die nosokomialen Infektionen selbst, sondern auch um die Beurteilung von Risikofaktoren für die Entwicklung solcher Infektionen (z.B. Anwendungsraten von Gefäßkathetern oder anderen invasiven Prozeduren) oder von Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf (z.B. Anteil der Infektionen mit multiresistenten Erregern).

In den USA konnte bereits vor mehr als 20 Jahren mit Hilfe der Ergebnisse der SENIC-Studie gezeigt werden <sup>26</sup>, dass durch die Surveillance eine deutliche Reduktion von nosokomialen Infektionen erreichbar ist. Auch für neonatologische Intensivstationen wurde das inzwischen nachgewiesen. Beispielsweise haben Maas

et al. 1998<sup>4</sup> publiziert, dass sie durch Surveillance, Feedback der Infektionsraten und ein Fortbildungsprogramm auf ihrer neonatologischen Intensivstation eine signifikante Reduktion der Inzidenz der primären-Sepsis um 71 % erzielt haben. Auch Bishop-Kurylo et al.<sup>6</sup> konnten für ihre neonatologische Intensivstation durch einen ähnlichen Qualitätsmanagement-Prozess eine Reduktion der ZVK-assoziierten Sepsis um 37 % demonstrieren. Im Jahr 2003 erschien eine Studie von Bloom et al.<sup>27</sup> zur Entwicklung in 52 Neonatal Intensive Care Units (NICUs). Sie konnten ausgehend von Surveillance-Daten zeigen, dass durch geeignete Interventionen eine Reduktion der primären Sepsis um 46 % möglich wurde. Kilbride et al.<sup>28</sup> konnten ebenfalls auf der Basis von Surveillance-Daten eine Reduktion der primären Sepsisrate durch Koagulase-negative Staphylokokken um 33 % nachweisen. Kürzlich haben Aly et al.<sup>29</sup> für 16 NICUs dargestellt, dass durch Analyse von Surveillance-Daten und anschließende Interventionen eine Reduktion der ZVK-assoziierten Sepsisrate von 15,2 Infektionen auf 2,1 pro 1.000 ZVK-Tage möglich wurde.

Bei der Beurteilung von Surveillance-Daten ist es allerdings wichtig, dass man sich mit den Infektionsraten der eigenen Abteilung an geeigneten Referenzdaten orientieren kann, um einen Stimulus für zusätzliche Präventionsanstrengungen zu erzielen. Deshalb haben die amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) im Rahmen des National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System bereits in den 80iger Jahren begonnen, nosokomiale Infektionen in neonatologischen Intensivstationen (NICUs) zu erfassen und auszuwerten. Sie ermittelten für die Jahre von 1986 bis 1990 insgesamt 3.206 nosokomiale Infektionen bei 24.480 Neonaten in NICUs aus 35 Krankenhäusern<sup>30</sup>. Die häufigste Infektion war die primäre Sepsis, gefolgt von Pneumonien und Infektionen des Gastrointestinaltraktes. Es ergab sich in dieser Untersuchung eine positive Korrelation zwischen der Gesamt-Rate nosokomialer Infektionen der Patienten und der Gefäßkatheter-Anwendungsrate, d.h. die primäre Sepsisrate korrelierte mit der Anwendungsrate von zentralen Venenkathetern und die Pneumonierate mit der Beatmungsrate der Neugeborenen.

Auf der Basis der Analyse der oben genannten Surveillance-Daten hat das NNIS 1991 eine Surveillance-Methode für diese Patientengruppe vorgeschlagen<sup>31</sup>. Danach konzentriert sich die Surveillance bei den neonatologischen

Intensivpatienten auf zwei nosokomiale Infektionen, die primäre Sepsis und die Pneumonie. Für beide Infektionen wird vorgeschlagen, *device*-assoziierte Infektionsraten (*device* engl. für Gerät, Hilfsmittel z.B. Beatmung bzw. Gefäßkatheter) zu bestimmen, weil hierdurch die Variationen der wichtigsten variablen Risikofaktoren, der Tubus- und ZVK-Anwendungen, zwischen den neonatologischen Intensivstationen berücksichtigt werden. Darüber hinaus wurde in dieser Analyse gezeigt, dass eine strenge Abhängigkeit der *device*-assoziierten Infektionsraten vom Geburtsgewicht existiert. Deshalb hat man festgelegt, die Infektionsraten nach Geburtsgewichtsklassen (<1.500g, 1.500-2.500g und > 2.500g) zu stratifizieren.

Die damals entwickelte Surveillance-Methode wird seit 1991 durch eine große Anzahl von neonatologischen Intensivstationen in den USA angewendet und viele von ihnen beteiligen sich auch am National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System der CDC.

In Deutschland wurde im Jahre 1997 mit der Entwicklung eines nationalen Surveillancesystems für nosokomiale Infektionen begonnen. Das Ziel ist die Lieferung von Referenzdaten zur Orientierung für die teilnehmenden Krankenhäuser sowie für weitere Krankenhäuser, die die Surveillance nach denselben Kriterien und Methoden durchführen. Dieses Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) konzentrierte sich zunächst auf nosokomiale Infektionen in Intensivstationen und auf postoperative Wundinfektionen. Im Jahre 1999 wurde begonnen, eine zusätzliche Komponente für neonatologische Intensivstationen zu schaffen (NEO-KISS).

Bereits in der Pilotphase wurde festgestellt, dass es nicht möglich war, die Methode des NNIS ohne Veränderungen für Deutschland zu übernehmen. Es wurden spezielle Definitionen<sup>33</sup> zur Festlegung nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen eingeführt und eine Beschränkung auf Frühgeborene unter 1.500g vorgenommen. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass die ZVK- und Tubus-Anwendungsraten im Durchschnitt der deutschen neonatologischen Intensivstationen deutlich geringer als in den US-amerikanischen neonatologischen Intensivstationen waren. Um eine zusätzliche Differenzierung zu ermöglichen, wurde deshalb festgelegt, nicht nur die Anwendung von ZVK und Tubus regelmäßig aufzuzeichnen, sondern auch die Anwendung der weniger invasiven *devices* wie „continuous positive airway pressure“

(CPAP) und periphere Venenkatheter (PVK). Wegen der besonderen Bedeutung der nosokomialen Infektionen bei Kindern unter 1.500g (VLBW = very low birth weight) konzentriert sich die Surveillance innerhalb des NEO-KISS auf Neugeborene mit diesem Geburtsgewicht. Es werden jeweils drei Geburtsgewichtsklassen (< 500g, 500 - 999g und 1.000 - 1.500g) separat ausgewertet, und es werden in die Geburtsgewichtsklassen stratifizierte Inzidenzraten (Infektionen pro 1.000 Patiententage) und unter anderem auch Gefäßkatheter-assoziierte Infektionsraten (Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen pro 1.000 Gefäßkatheter-Tage) berechnet.

Ende 2005 waren deutschlandweit 52 neonatologische Abteilungen beteiligt. Sie haben bestimmte Voraussetzungen zu erfüllen und müssen sich strikt an die Festlegungen des Surveillance-Protokolls halten, um auf diese Weise Referenzdaten für das interne Qualitätsmanagement zur Verfügung zu stellen<sup>34</sup>. Vor Beginn der Teilnahme muss mindestens ein Vertreter der neonatologischen Abteilung bzw. die Hygienefachschwester des Krankenhauses einen Einführungskurs absolvieren, auf dem die Surveillance-Methoden erläutert und die einheitliche Anwendung der Definitionen für nosokomiale Infektionen trainiert werden.

Die Daten werden von den Pflegekräften in der neonatologischen Intensivmedizin sowie von den Hygienefachkräften mit Hilfe von einheitlichen Patientenbögen und Verlaufsbögen dokumentiert und zur Auswertung in Access-Masken bzw. in ein webbasiertes Dateneingabesystem eingegeben und regelmäßig an die Datenzentrale in Berlin geschickt. Die Kinder werden solange beobachtet, bis sie 1.800g erreicht haben, verlegt werden oder verstorben sind.

Die Patientencharakteristika, die Gefäßkatheter-Anwendungen und Infektionen werden für den einzelnen Patienten im Verlaufbogen dokumentiert, aber nur zusammengefasst für die gesamte Abteilung an das Datenzentrum gesendet und analysiert.

Die Anwendungsraten von zentralen und peripheren Gefäßkathetern in den neonatologischen Intensivstationen sind sehr unterschiedlich ([www.nrz-hygiene.de](http://www.nrz-hygiene.de)). Manche Ärzte bevorzugen die zentralen Venenkatheter, denn das Legen eines Gefäßkatheters in die peripheren Venen ist bei den VLBW-Kinder technisch schwierig. Das Benutzen eines ZVK reduziert die Frequenz des Punktierens und damit den Stress bei den Patienten und vermindert auch den Arbeitsaufwand für das



Personal, vor allem bei der parenteralen Ernährung. Deshalb wurden ZVK zu den bevorzugten Kathetern in der Langzeitnutzung von venösen Zugängen bei Frühgeborenen <sup>4</sup>.

Auf der anderen Seite werden nach der Literatur geringere Katheter-assoziierte Sepsisraten bei peripheren Gefäßkathetern beschrieben, so dass in der Regel empfohlen wird, den peripheren Kathetern den Vorzug zugeben <sup>35</sup>.

Zu den Katheter-assoziierten Infektionen gehören die Bakteriämien und lokalen Infektionen an der Kathetereintrittsstelle. Es ist schwer zu quantifizieren, welchen Beitrag die Katheter bei der Bakteriämie-Entstehung haben, da ihre Anwendung oft durch andere Aspekte der medizinischen Versorgung bestimmt wird. Das Geburtsgewicht und andere Grundkrankheiten der Frühgeborenen beeinflussen die Bakteriämierate und sind mit dem Einsatz von intravaskulären Kathetern assoziiert.

Für den Bereich der Neonatologie ist aber bisher nicht umfassend versucht worden, das Sepsisrisiko bei der Anwendung von peripheren und zentralen Gefäßkathetern vergleichend gegenüber zu stellen.

## **2. Zielstellung**

Bisher existieren nur wenige quantitative Untersuchungen, in welchem Maße sich für den Bereich der Neonatologie die Infektionsrisiken bei der Anwendung von peripheren und zentralen Gefäßkathetern unterscheiden. Deshalb sollten im Rahmen dieser Untersuchung folgende zwei Fragen beantwortet werden:

1. Im Zusammenhang mit welchem Gefäßkatheter treten die Sepsisfälle zeitlich eher auf?
2. Wie unterscheidet sich das Sepsisrisiko bei Anwendung von zentralen und peripheren Venenkathetern?

### **3. Methode**

#### **3.1. Studienorganisation**

Im Frühjahr 2003 wurden deutschlandweit 37 zu diesem Zeitpunkt an NEO-KISS auf freiwilliger Basis teilnehmende Krankenhäuser angeschrieben und um Teilnahme an dieser zusätzlichen Untersuchung gebeten.

Die NEO-KISS-Patientenbögen (zur zusammengefassten Dokumentation der Patientendaten wie Krankenhaus, Patienten-Identifikation, Geburts-/Aufnahmedatum, Geburtsgewicht (GW), Gestationsalter, Geschlecht, Mehrlingsgeburt, Entbindungsart, CRIB (Clinical Risk Index for Babies)-Score, Ende der Surveillance, Grund der Entlassung, Tage auf Station, ZVK-Tage, PVK-Tage, Tubus-Tage, CPAP-Tage, Antibiotikage) und die Infektionsbögen (zur Dokumentation der nosokomialen Infektionen) aus den teilnehmenden neonatologischen Abteilungen lagen zu diesem Zeitpunkt bereits im Datenzentrum vor und waren für die Kalkulation der abteilungsbezogenen Infektionsraten und der NEO-KISS-Referenzdaten benutzt worden. Die Patientenverlaufsbögen mit den tagesbezogenen Aufzeichnungen zu PVK und ZVK-Anwendungen lagen nicht vor.

Die Patientenverlaufsbögen dienen der Dokumentation der tageweisen Aufzeichnung der Patienten-, Gefäßkatheter- und Antibiotikage. Hier wurden neben dem Namen des Krankenhauses, der Patienten-Identifikation und dem Aufnahmedatum pro Monat die Tage gekennzeichnet, an denen die entsprechenden Gefäßkatheter lagen bzw. Antibiotika gegeben wurden. Wenn ein Patient die neonatologische Abteilung nur kurzfristig verlassen hatte (bis zu zwei Tagen), wurde dies nicht als Entlassung gezählt. Bei Wiederaufnahme auf die neonatologische Intensivstation (spätestens am dritten Tag) wurden die erforderlichen Informationen der abwesenden Tage nachgetragen. Am Ende des Monats wurden die jeweiligen Monatssummen gebildet, und bei Beendigung der Surveillance (Gewicht des Kindes  $\geq 1.800\text{g}$  bzw. Entlassung bzw. Tod) wurden die Monatssummen auf die oben genannten Patientenbögen übertragen und an das NRZ für Surveillance nosokomialer Infektionen geschickt. Die Verlaufsbögen hingegen verblieben in den entsprechenden Kliniken und sollten dort archiviert werden.

Für diese Untersuchung wurden die angeschriebenen neonatologischen Abteilungen gebeten - sofern möglich - auch ihre Patientenverlaufsbögen nach sorgfältiger Kontrolle auf Vollständigkeit an die Datenzentrale nach Berlin zu schicken, so dass eine Auswertung zu den zu untersuchenden Risikofaktoren PVK und ZVK stattfinden konnte.

Zu diesem Zweck wurde eine Excel-Eingabemaske für die Eingabe der tageweisen Aufzeichnungen aus den Patientenverlaufsbögen entwickelt.

### **3.2. Dateneingabe**

Die Analyse schloss nur Patienten ein, die auf eine teilnehmende NICU aufgenommen wurden, ein Geburtsgewicht von unter 1.500g hatten und deren tageweise durchgeführte Patientenaufzeichnung vollständig vorhanden war. Außerdem wurden alle Patienten eingeschlossen, die entweder keine nosokomiale Infektionen entwickelten oder bei denen eine Sepsis als erste nosokomiale Infektion auftrat. Patienten mit NEC oder Pneumonie als erste nosokomiale Infektion wurden ausgeschlossen, da die Risikofaktoren nach der ersten nosokomiale Infektion nicht mehr sauber zu trennen und zu analysieren sind. Außerdem wurden alle Patienten, die verstorben waren, aus der Analyse ausgeschlossen.

Die tageweise gesammelten Daten aller Patienten wurden von den übersandten Patienten-Verlaufsbögen in eine Excelmaske am Computer übertragen. Es wurden patientenbezogen die Verlaufstage vom Aufnahmedatum bis zum Entlassungsdatum vermerkt und die Tage gekennzeichnet, an denen ein „device“ (ZVK, PVK, Tubus oder CPAP) lag bzw. auch die Tage, an denen eine systemische Antibiotikagabe stattfand. Somit ist ersichtlich, an welchen Tagen die Patienten überhaupt in Verbindung mit Risikofaktoren/„devices“ zu bringen sind oder nicht und wann eine zeitliche Beziehung zwischen den nosokomialen Infektionen und den devices hergestellt werden kann.

Im Falle von Unklarheiten erfolgte eine Rücksprache mit den jeweiligen Abteilungen. Wenn einzelne Punkte nicht geklärt werden konnten, führte dies zum Ausschluss des Patienten aus den weiteren Analysen.

### **3.3. Definitionen**

#### **3.3.1. Definitionen für die primäre Sepsis**

##### Allgemeine Prinzipien

Eine Infektionsdiagnose zum Zweck der Erfassung beruht auf Kombinationen von klinischen Symptomen, Labordaten und unterstützenden Daten (z.B. Röntgenuntersuchungen, Biopsien) in unterschiedlicher Wertigkeit und logischer Zusammensetzung. Es dürfen keine Hinweise existieren, dass die Infektion bereits bei der Aufnahme vorhanden oder in der Inkubationsphase war. Eine Neugeboreneninfektion, die als Resultat der Passage durch den Geburtskanal aufgetreten ist, wird als nosokomial definiert, hingegen werden transplazentar erworbene Infektionen nicht als nosokomial gewertet.

Weiterhin gilt das 72h-Intervall nach der Geburt, eine früher auftretende Infektion wird im Allgemeinen nicht als nosokomial angesehen. Ist eine Infektion jedoch vor diesem Zeitpunkt eindeutig nosokomial oder danach eindeutig vertikal (z.B. alle transplazentar übertragenen Infektionen, die nicht bei Geburt apparent sein mögen, wie Toxoplasmose, CMV, HIV, Röteln, Lues), so wird sie entsprechend zugeordnet.

Für alle Erkrankungen gilt:

Auftreten der Symptome >72h nach Geburt bzw. nach Aufnahme in die neonatologische Abteilung. Für die Diagnose einer neuen Infektion wird ein klinisch freies Intervall gefordert. Ein alleiniger Erregerwechsel reicht nicht aus, um eine neue Infektion zu diagnostizieren.

##### Primäre Sepsis

Bei NEO-KISS werden drei verschiedene primäre Sepsisformen unterschieden (hierzu zählt nicht die sekundäre Streuung von Erregern im Blut, die von einer Infektion an anderer Stelle ausgeht und als sekundäre Sepsis bezeichnet wird). Für

die drei Formen der primären Sepsis existieren jeweils spezifische Definitionen. Unterschieden werden

→ Klinische Sepsis

→ Sepsis mit Erregernachweis (aber kein Koagulase-negativer Staphylococcus; KNS)

→ Sepsis mit Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS).

**KLINISCHE SEPSIS** (ohne Erregernachweis)

**Alle** folgenden Kriterien:

1. Betreuender Arzt beginnt geeignete antimikrobielle Therapie für Sepsis für mindestens 5 Tage
2. Kein Keimwachstum in der Blutkultur oder nicht getestet
3. Keine offensichtliche Infektion an anderer Stelle

**und**

zwei der folgenden Kriterien

- Fieber ( $> 38\text{ °C}$ ) oder Temperaturinstabilität (häufiges Nachstellen des Inkubators) oder Hypothermie ( $< 36,5\text{ °C}$ )
- Tachykardie ( $> 200/\text{min}$ ) oder neu/vermehrte Bradykardien ( $< 80/\text{min}$ )
- Rekapillarierungszeit (RKZ)  $> 2\text{ s}$
- neu oder vermehrte Apnoe(en) ( $> 20\text{ s}$ )
- unerklärte metabolische Azidose ( $\text{BE} < -10\text{ mval/l}$ )
- neu aufgetretene Hyperglykämie ( $> 140\text{ mg/dl}$ )
- anderes Sepsiszeichen (Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet), laborchemische Zeichen (CRP, Interleukin), erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie)

**SEPSIS MIT ERREGERNACHWEIS** (aber kein KNS\*)

Erreger aus Blut oder Liquor isoliert und kein KNS\* (Erreger darf mit Infektion an anderer Stelle nicht verwandt sein)

**und**

zwei der folgenden Kriterien

- Fieber ( $> 38\text{ °C}$ ) oder Temperaturinstabilität (häufiges Nachstellen des Inkubators) oder Hypothermie ( $< 36,5\text{ °C}$ )
- Tachykardie ( $> 200/\text{min}$ ) oder neu/vermehrte Bradykardien ( $< 80/\text{min}$ )

- Rekapillarierungszeit (RKZ) > 2 s
- neu oder vermehrte Apnoe(en) (> 20 s)
- unerklärte metabolische Azidose (BE < -10 mval/l)
- neu aufgetretene Hyperglykämie (> 140 mg/dl)
- anderes Sepsiszeichen (Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet), laborchemische Zeichen (CRP, Interleukin), erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie)

\* Koagulase-negative Staphylokokken

### SEPSIS MIT KOAGULASE-NEGATIVEN STAPHYLOKOKKEN (KNS)

KNS aus Blut oder Gefäßkatheter isoliert

**und**

**einer** der folgenden Laborparameter:

- CRP > 2,0 mg/dl
- Thrombozyten < 100/nl
- I/T-Ratio > 0,2 (stab./segm. Granulozyten)
- Leukozyten < 5/nl (ohne Erythroblasten)

**und**

zwei der folgenden Kriterien

- Fieber (> 38 °C) oder Temperaturinstabilität (häufiges Nachstellen des Inkubators) oder Hypothermie (< 36,5 °C)
- Tachykardie (> 200/min) oder neu/vermehrte Bradykardien (< 80/min)
- Rekapillarierungszeit (RKZ) > 2 s
- neu oder vermehrte Apnoe(en) (> 20 s)
- unerklärte metabolische Azidose (BE < -10 mval/l)
- neu aufgetretene Hyperglykämie (> 140 mg/dl)
- anderes Sepsiszeichen (Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet), erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie)

### 3.3.2. Definitionen für ZVK und PVK

Ein zentraler Venenkatheter ist ein Kunststoffkatheter, der meist nach Punktion einer Vene im Bereich der oberen Körperhälfte in das venöse Gefäßsystem eingeführt und

in die Vena cava superior herznah vorgeschoben wird. Auch der Zugang über die untere Körperhälfte und Vena cava inferior ist möglich. Die Lage der Katheterspitze wird röntgenologisch kontrolliert. Zu den zentralen Venenkatheter (ZVK) zählen auch die Nabelvenenkatheter (NVK) und Nabelarterienkatheter (NAK).

Ein peripherer Venenkatheter endet hingegen herzfern in peripheren Venen.

### **3.3.3. Definitionen für die Gefäßkatheter-Anwendung und Gefäßkatheter-Assoziation**

Außerdem war es notwendig zu definieren, wann es sich um einen ZVK-Tag bzw. einen PVK-Tag handelte:

Ein ZVK-Tag lag vor, wenn der Patient mehr als 12h einen ZVK hatte.

Ein PVK-Tag lag vor, wenn der Patient bei Abwesenheit eines ZVK für mehr als 12h einen PVK hatte.

Ein PVK-Tag wurde nur dann gewertet, wenn der Patient an diesem Tag keinen ZVK hatte. Wenn gleichzeitig ein ZVK und ein PVK lagen, wurde der PVK für diesen Tag nicht gewertet, da dieser Tag allein als ein ZVK-Tag galt.

Umbilikalkatheter wurden nicht separat erfasst, sondern als ZVK gezählt.

Eine Sepsis wurde als Gefäßkatheter-assoziiert angesehen, wenn der Gefäßkatheter in den 48 Stunden vor Auftreten der Sepsis gelegen hat oder immer noch lag. Lagen innerhalb von 48 Stunden vor Entwicklung der Sepsis sowohl PVK als auch ein ZVK, wurde die Sepsis als ZVK-assoziiert gewertet.

## **3.4. Datenanalyse**

### **3.4.1. Deskriptive Analysen**

Entsprechend der NEO-KISS-Methode konzentriert sich diese Analyse auf den Zeitraum von der Geburt des Kindes bis zum Erreichen eines Gewichtes von 1.800g, bzw. bis zur ersten Sepsis-Episode, zur Entlassung oder zum Tod des Kindes. Aus dieser Analyse wurden alle Patienten, die während ihres Aufenthaltes verstarben, eine Pneumonie oder NEC entwickelten, aber keine Sepsis, und alle Patienten, die eine Pneumonie oder NEC zeitlich vor einer Sepsis entwickelten, ausgeschlossen.



Für die deskriptive Analyse erfolgte eine Zuordnung der Kinder nach folgenden Gruppen:

- Patienten mit ausschließlich ZVK-Tagen
- Patienten mit ZVK- und PVK-Tagen
- Patienten mit ausschließlich PVK-Tagen
- Patienten ohne Gefäßkatheter

Für jede einzelne Gruppe erfolgte eine Berechnung der Infektionsraten sowie eine Analyse zur Erregerverteilung.

Folgende Formeln wurden für die Berechnungen benutzt:

Die Inzidenz, also die Neuerkrankungen in einem bestimmten Zeitraum, berechnet sich aus der

$$\frac{\text{Anzahl der Neuerkrankten}}{\text{Population (z.B. Patientenzahl) unter Risiko}} \times 100$$

Die Inzidenzdichte beschreibt die Häufigkeit von Neuerkrankungen einer definierten Population bezogen auf die Personenzeiteinheiten (z.B. Patiententage). Sie errechnet sich aus der

$$\frac{\text{Anzahl der Neuerkrankten}}{\text{Personenzeit (z.B. Patiententage) unter Risiko}} \times 1000$$

Die „device“-Anwendungsrate ergibt sich aus der Häufigkeit der „device“-Anwendung, z.B. ZVK-Anwendungsrate

$$\frac{\text{Anzahl der „device“-Tage}}{\text{Anzahl der Patiententage}} \times 100$$

Die „device“-assoziierte Infektionsrate beschreibt die neu aufgetretenen „device“-assoziierten nosokomialen Infektionen in einem bestimmten Zeitraum. Sie berechnet sich aus der

$$\frac{\text{Anzahl der neu aufgetretenen „device“-assoziierten NI bei Patienten, die mit einem „device“ versorgt sind}}{\text{Anzahl der „device“-Tage}} \times 1000$$

### 3.4.2. Uni- und multivariate Risikofaktorenanalysen

#### Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier

In vielen Situationen, in denen die Verteilung der Zeiten zwischen zwei Ereignissen untersucht wird, wie z.B. das Auftreten einer Infektion (Zeit zwischen Aufnahme und Diagnose einer nosokomialen Infektion), enthalten die Daten einige zensierte Fälle. Zensierte Fälle sind solche Fälle, für die das zweite Ereignis nicht aufgezeichnet wird (beispielsweise bei einer Person wird keine nosokomiale Infektion diagnostiziert). Die Kaplan-Meier Methode stellt eine Methode dar, um Modelle, welche die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses angeben, in Gegenwart zensierter Fälle zu schätzen. Sie basiert auf der Schätzung bedingter Wahrscheinlichkeiten zu jedem Zeitpunkt eines auftretenden Ereignisses und auf der Bildung des Produktgrenzwerts dieser Wahrscheinlichkeiten zur Schätzung der Überlebensrate zu jedem Zeitpunkt<sup>36</sup>.

#### Methode der univariaten Analyse

Mit der Kaplan-Meier Methode wurden folgende Analysen durchgeführt:

1. Zeit/Gefäßkatheter-Tage/Risikotage bis zum Auftreten einer Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei Patienten mit ausschließlicher ZVK- oder PVK-Anwendung:  
Patienten mit ZVK ausschließlich (also nur Patienten mit ZVK-assoziiertes Sepsis) versus Patienten mit PVK ausschließlich (nur Patienten mit PVK-assoziiertes Sepsis) und stratifiziert nach Geburtsgewichtsklassen mit den Gefäßkatheter-Tagen als Risikotage.
2. Auftreten der Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei Patienten mit ausschließlicher ZVK- oder PVK-Anwendung:  
Patienten mit ZVK ausschließlich versus Patienten mit PVK ausschließlich und stratifiziert nach Geburtsgewichtsklassen mit den Gefäßkatheter-Tagen als Risikotagen. Patienten mit Nicht-Gefäßkatheter-assoziiertes Sepsis wurden ausgeschlossen.
3. Zeit bis zum Auftreten der Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei Patienten mit ausschließlicher ZVK- oder PVK-Anwendung sowie kombinierter Anwendung:

Alle Patienten mit ZVK-assoziiierter Sepsis versus alle Patienten mit PVK-assoziiierter Sepsis und stratifiziert nach Geburtsgewichtsklassen mit den Gefäßkatheter-Tagen als Risikotagen.

4. Auftreten der Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei Patienten mit ausschließlicher ZVK- oder PVK-Anwendung sowie kombinierter Anwendung: Patienten mit ZVK ausschließlich und ZVK-Sepsis-Patienten (aus der Gruppe der Patienten mit ZVK- und PVK-Anwendung) versus Patienten mit PVK ausschließlich und PVK-Sepsis-Patienten (aus der Gruppe der Patienten mit ZVK- und PVK-Anwendung) und stratifiziert nach Geburtsgewichtsklassen mit den Gefäßkatheter-Tagen als Risikotagen. Patienten mit Nicht-Gefäßkatheter-assoziiierter Sepsis wurden ausgeschlossen.

Diagramme für die kumulative Überlebensverteilung (kumulative Wahrscheinlichkeit für die Infektionsfreiheit) wurden dargestellt und Unterschiede mit dem Log-Rang-Test getestet. Dieser Test vergleicht die Überlebensverteilungen der Gruppen. Alle Zeitpunkte werden in diesem Test gleich gewichtet.

### **Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Variablen**

Wie Sterbetafeln und die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ist auch die Cox-Regression eine Methode zum Modellieren von Daten, welche in Gegenwart zensierter Fälle die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses berücksichtigt. Allerdings können bei der Cox-Regression mehrere Einflussvariablen (Kovariaten) in das Modell einbezogen werden. Mit der Cox-Regression lassen sich die zensierten Fälle folgerichtig behandeln sowie geschätzte Koeffizienten für alle Kovariaten bereitstellen, das heißt auch die Wirkung mehrfacher Kovariaten kann im selben Modell beurteilt werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass auch zeitabhängige Variable in das Modell einbezogen werden können. Das Vorhandensein bzw. die Lage eines Gefäßkatheter beispielsweise am 10. und 11. Behandlungstag ist eine solche zeitabhängige Variable, die ggf. Einfluss auf das Auftreten einer Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis am 12. Behandlungstag haben kann.

## **Methode der multivariaten Analyse**

Alle Patienten aus der deskriptiven Analyse wurden in der multivariaten Analyse berücksichtigt. Der Endpunkt der Analyse sind die Patienten, die entweder eine Sepsis entwickeln oder nicht, mit der Anzahl der Patiententage bis zum Auftreten der Sepsis oder bis zur Entlassung aus der Surveillance. Die Patienten, bei denen keine Sepsis diagnostiziert wurde, stellen die zensierten Fälle dar.

Die zeitunabhängigen Einflussvariablen/Kovariaten sind das Geschlecht, die Geburtsgewichtsklasse-Kategorien (<500g, 500-749g, 750-999g, 1.000-1.249g, 1.250-1.499g), die vollendete Gestationswoche ( $\leq 26$ . Woche,  $> 26$ . Woche), Entbindungsart (vaginal/sectio caesarea), Mehrlingsgeburten (Einling/Mehrling), das Vorhandensein eines Gefäßkatheters (GK) am Tag der Aufnahme (ZVK am 1.Tag, PVK am 1.Tag und kein ZVK am 1.Tag, kein GK am 1. Tag), Beatmung am Tag der Aufnahme (Tubus am 1.Tag, CPAP am 1.Tag und kein Tubus am 1.Tag, keine Beatmung am 1.Tag) und die neonatologische Abteilung (Krankenhaus).

Zeitabhängige Einflussvariable/Kovariaten zum Zeitpunkt  $t$  sind das Vorhandensein eines ZVK am Tag ( $t-1$ ) und/oder am Tag ( $t-2$ ), und das Vorhandensein eines PVK am Tag ( $t-1$ ) und/oder am ( $t-2$ ), wenn nicht gleichzeitig ein ZVK am Tag  $t-1$  und/oder  $t-2$  vorlag.

Eine Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Variablen und bedingt schrittweiser Vorwärts-Variablenselektion wurde durchgeführt. Das Signifikanzniveau für die Aufnahme einer Variablen in das Modell war  $p=0,05$  und für den Ausschluss aus dem Modell  $p=0,10$ . Außerdem wurde mit der gleichen Methode jeweils ein Cox-Modell für die Patienten der zwei Geburtsgewichtsklassen 500-999g und 1.000-1.499g berechnet, wobei hierbei die Geburtsgewichtsklassen-Kategorien als Einflussvariable/Kovariate nicht zugelassen waren.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Charakteristik der Zentren und der Patienten

Insgesamt haben 22 von den angeschriebenen 37 neonatologischen Abteilungen an der Untersuchung teilgenommen. Sie haben von 2.126 Neonaten die benötigten Patientenbögen und Verlaufsbögen von Januar 2000 bis Juni 2004 vollständig ausgefüllt und zurückgeschickt. Davon wurden 151 Neonaten ausgeschlossen, die vor dem Erreichen von 1.800g oder Entlassung verstarben (Sterberate 7,1%). Außerdem wurden 54 Patienten mit einer Pneumonie und ohne Sepsis, 11 Patienten mit einer Pneumonie vor der ersten Sepsis und 2 Patienten mit einer NEC vor der ersten Sepsis ausgeschlossen. Somit beruhen die folgenden Ergebnisse auf den Daten von insgesamt 1.908 neonatologischen Intensivpatienten, die über einen Zeitraum von 82.004 Patiententagen beobachtet wurden. Die Verteilung der Patienten nach den wichtigsten Charakteristika ist den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen.

Tabelle 1: Beschreibung der Patientenpopulation

	Anzahl gesamt	Anzahl	%
Patienten	1.908		
Verteilung nach Geburtsgewichtsklassen (GW <500g, 500-999g, 1.000-1.499g)	1.908	27/ 718/ 1.163	1,4/ 37,6/ 61,0
Weiblich	1.886	939	49,8
Einling	1.886	1.291	68,5
Entbindung durch Sectio caesarea	1.880	1.661	88,4

Tabelle 2: Verteilung nach den wichtigsten Patienten-Charakteristika

	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Geburtsgewicht in g	1.908	1.083,4	1.102,5	320	1.497
Gestationsalter in Tagen	1.886	201,3	202	120	260
Gestationswochen	1.886	28,4	28	17	37
CRIB-Score	1.097	3,1	2	0	19
Patiententage bis Ende der Surveillance	1.908	43,0	39	1	136
ZVK-Tage bis Surveillanceende	1.908	9,2	5	0	100
PVK-Tage bis Surveillanceende	1.908	10,9	9	0	70
Antibiotikage bis Surveillanceende	1.373	13,0	9	0	105

Das mittlere Geburtsgewicht aller erfassten Neonaten beträgt 1.083g. Das Alter in Gestationswochen beträgt im Durchschnitt 28,4 Wochen. Insgesamt sind 939 (49,8%) Neonaten weiblich. Der Mittelwert aller erfassten Patiententage bis zum Ende der Surveillance beträgt 43,0 Tage. Die ZVK-Anwendungsdauer hat einen Mittelwert von 9,2 und die PVK-Anwendungsdauer von 10,9 Tagen.

#### 4.2. Beschreibung der Gefäßkatheteranwendung

Von den 1.908 untersuchten Patienten hatten 378 Patienten nur ZVK-Tage, 675 Patienten hatten ZVK-Tage und PVK-Tage und 768 nur PVK-Tage. Bei 87 Patienten wurde kein Gefäßkatheter benötigt. Tabelle 3 beschreibt die Patiententage in den vier Gruppen, die device-Tage, das Geburtsgewicht, das Gestationsalter und die Liegedauer in der Analyse (von der Aufnahme bis zur ersten Sepsis, sonst bis Ende der Surveillance).

Tabelle 3: Beschreibung der Patienten nach Gefäßkatheteranwendung (N = 1.908)

	Alle Patienten	Patienten nur mit ZVK-Tagen	Patienten mit ZVK und PVK-Tagen	Patienten nur mit PVK-Tagen	Patienten ohne Gefäßkatheter
Patienten	N = 1.908	N = 378	N = 675	N = 768	N = 87
Geburtsgewicht (g) Mean, (Median)	1.083,4 (1.102,5)	985,9 (985)	986,9 (960)	1.208,6 (1.260)	1.151,5 (1.190)
Anzahl Patienten in Geburtsgewichtsklassen (%)					
< 500 g	27 (1,4)	12 (3,2)	12 (1,8)	2 (0,3)	1 (1,1)
500-999g	718 (37,6)	185 (48,2)	368 (54,5)	143 (18,6)	22 (25,3)
1.000-1.499g	1.163 (61,0)	181 (47,9)	295 (43,7)	623 (81,1)	64 (73,6)
Gestationsalter (Tage) Mean, (Median)	201,3 (202)	196,2 (196)	194,7 (195)	208,8 (210)	209,0 (207)
Weiblich (%)	939 (49,8)	201 (53,2)	303 (45,6)	388 (50,9)	47 (54,7)
Einlinge (%)	1.291 (68,5)	256 (68,3)	479 (72,0)	500 (65,7)	56 (65,9)
Sectio caesarea (%)	1.661 (88,4)	334 (89,5)	573 (86,4)	679 (89,6)	75 (87,2)
Beatmet über Tubus am 1. Tag (%)	909 (47,6)	263 (69,6)	466 (69,0)	178 (23,2)	2 (2,3)
CPAP am 1. Tag (%)	540 (28,3)	80 (21,2)	134 (19,9)	308 (40,1)	18 (20,7)
ZVK am 1. Tag (%)	810 (42,5)	348 (92,1)	462 (68,4)	0 (0)	0 (0)
PVK am 1. Tag (%)	914 (47,9)	0 (0)	187 (27,7)	727 (94,7)	0 (0)
Patiententage* (gesamt)	64.827	10.643	29.143	23.009	2.032
Patiententage pro Patient* Mean, (Median)	34,0 (31)	28,2 (24)	43,2 (40)	30 (28)	23,4 (22)
Patiententage bis Ende der Surveillance (gesamt)	82.004	18.279	35.055	26.638	2.032

Liegedauer pro Patient bis Ende der Surveillance	43,0	48,4	51,9	34,7	23,4
Gefäßkatheter-Tage (gesamt)	30.927	5.650	15.858	9.419	0
Gefäßkatheter Anwendungsrate (%) *	47,7	53,1	54,4	40,9	0,0
ZVK-Tage*	15.048	5.650	9.398	0	0
ZVK-Anwendungsrate (%) *	23,2	53,1	32,2	0,0	0,0
PVK-Tage*	15.879	0	6.460	9.419	0
PVK-Anwendungsrate (%)*	24,5	0,0	22,2	40,9	0,0
Beatmungstage* (gesamt)	22.410	4.980	13.359	3.906	165
Beatmungs-Anwendungsrate (%) *	34,6	46,8	45,8	17,0	8,1
Tubus-Tage *	10.384	2.179	6.547	1.104	14
Tubus-Anwendungsrate (%) *	16,0	25,5	22,5	4,8	0,7
CPAP - Tage *	12.026	2.261	6.812	2.802	151
CPAP-Anwendungsrate (%)*	18,6	21,2	23,4	12,2	7,4

\* von der Aufnahme bis zur 1. Sepsis, sonst bis Surveillanceende

#### 4.3. Beschreibung des Auftretens der primären Sepsis und Benennung der Erreger

Die insgesamt 1.908 Patienten teilen sich auf in 417 Patienten, die eine Sepsis entwickelt haben, und in 1.491 Patienten, die ohne Sepsis blieben.

Dementsprechend beträgt die Inzidenz der Sepsis 21,9 %, die Inzidenzdichte beträgt 6,4 pro 1.000 Patiententage. Von diesen primären Sepsisfällen konnten 45,8% mikrobiologisch bestätigt werden, die übrigen 54,2% wurden als klinische Sepsisfälle ohne Erregernennung erfasst.



3333In der Gruppe der mikrobiologisch bestätigten Fälle wurden die meisten durch Koagulase-negative Staphylokokken hervorgerufen 123 (59,1 pro 100 Erreger), gefolgt von S.aureus 23 (10,7 pro 100 Erreger) und Enterobacter spp. 12 (5,6 pro 100 Erreger) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Erregerverteilung der mikrobiologisch bestätigten Sepsisfälle nach Erregerart und Katheteranwendung

	Alle Patienten	Patienten nur mit ZVK-Tagen	Patienten mit ZVK und PVK-Tagen	Patienten nur mit PVK-Tagen	Patienten ohne Gefäßkatheter
Anzahl Sepsis Fälle	417	156	151	110	0
Anzahl Sepsis Fälle ohne Erreger (/100NI)	226 (54,2)	71 (45,5)	80 (53,0)	75 (68,2)	0 (#)
KNS Sepsis (/100NI)	116 (27,8)	65 (41,7)	32 (21,2)	19 (17,3)	0 (#)
Sepsis mit Erreger (außer KNS) (/100NI)	75 (18,0)	20 (12,8)	39 (25,8)	16 (14,5)	0 (#)
Anzahl KNS (/100Erreger)	119 (60,1)	66 (76,7)	34 (44,7)	19 (52,8)	0 (#)
S. aureus (/100Erreger)	23 (11,6)	3 (3,5)	16 (21,1)	4 (11,1)	0 (#)
Enterobacter spp. (/100Erreger)	11 (5,6)	1 (1,2)	5 (6,6)	5 (13,9)	0 (#)
Enterokokken (/100Erreger)	8 (4,0)	1 (1,2)	5 (6,6)	2 (5,6)	0 (#)
E. coli (/100Erreger)	6 (3,0)	4 (4,7)	2 (2,6)	0 (0,0)	0 (#)
Klebsiella spp. (/100Erreger)	5 (2,5)	1 (1,2)	2 (2,6)	2 (5,6)	0 (#)
Candida albicans (/100Erreger)	3 (1,5)	1 (1,2)	2 (2,6)	0 (0,0)	0 (#)

# nicht definiert

Analog ergibt sich die Verteilung der Sepsisfälle nach Erregerart für die Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Erregerverteilung der Sepsisfälle nach Gefäßkatheter-Assoziation

	alle	ZVK- assoziiert	PVK- assoziiert	Nicht- Gefäßkatheter- assoziiert
Anzahl Sepsis Fälle	417	171	138	108
Anzahl Sepsis Fälle ohne Erreger (/100 NI)	226 (54,2)	77 (45,0)	87 (63,0)	62 (57,4)
KNS Sepsis (/100 NI)	116 (27,8)	66 (38,6)	22 (15,9)	28 (25,9)
Sepsis mit Erreger (außer KNS) (/100 NI)	75 (18,0)	28 (16,4)	29 (21,0)	18 (16,7)
Anzahl KNS (/100 Erreger)	119 (60,1)	67 (69,8)	22 (41,5)	30 (61,2)
S.aureus (/100 Erreger)	23 (11,6)	7 (7,3)	13 (24,5)	3 (6,1)
Enterobacter spp. (/100 Erreger)	11 (5,6)	3 (3,1)	6 (11,3)	2 (4,1)
Enterokokken (/100 Erreger)	8 (4,0)	2 (2,1)	4 (7,5)	2 (4,1)
E. coli (/100 Erreger)	6 (3,0)	4 (4,2)	0 (0,0)	2 (4,1)
Klebsiella spp. (/100 Erreger)	5 (2,5)	1 (1,0)	2 (3,8)	2 (4,1)
Candida albicans (/100 Erreger)	3 (1,5)	2 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,0)

#### 4.4. Assoziation der Sepsis-Fälle mit ZVK- und PVK-Anwendung

309 der insgesamt 417 Sepsis-Fälle waren Gefäßkatheter-assoziiert (74,1%), die Gefäßkatheter-assoziierte Sepsisrate beträgt 10,0 pro 1.000 Gefäßkatheter-Tage (Tabelle 6). Im Durchschnitt vergingen 17,9 Tage bis zum Auftreten der Sepsis.

Tabelle 6: Verteilung des Auftretens von Sepsis-Fällen nach Katheteranwendung  
(Inzidenz, Inzidenzdichten und Gefäßkatheter-assoziierte Infektionsraten nach  
Katheteranwendungen)

	Alle Patienten (N = 1.908)	Patienten nur mit ZVK- Tagen (N= 378)	Patienten mit ZVK und PVK- Tagen (N= 675)	Patienten nur mit PVK- Tagen (N= 768)	Patienten ohne Gefäß- katheter (N= 87)
Patienten mit Sepsis (Anzahl)	417	156	151	110	0
Inzidenz pro 100 Patienten	21,9	41,3	22,4	14,3	0,0
Inzidenzdichte pro 1000 Patiententage	6,4	14,7	5,2	4,8	0,0
Anzahl Gefäßkatheter- assoziierte Sepsis Fälle (%)	309 (74,1)	119 (76,3)	107 (70,9)	83 (75,5)	0 (0,0)
Anzahl ZVK-assoziierte Sepsis – Fälle (%)	171 (41,0)	119 (76,3)	52 (34,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl PVK-assoziierte Sepsis – Fälle (%)	138 (33,1)	0 (0,0)	55 (36,4)	83 (75,5)	0 (0,0)
Gefäßkatheter- assoziierte Sepsisrate	10,0	21,1	6,7	8,8	#
ZVK-assoziierte Sepsisrate	11,4	21,1	5,5	#	#
PVK-assoziierte Sepsisrate	8,7	#	8,5	8,8	#
Patiententage bis zur 1. Sepsis (nur Patienten mit Sepsis), Mean (Median)	17,9 (14)	14,6 (12)	24,9 (21)	13 (11)	# #
Gefäßkatheter-Tage bis zur 1. Gefäßkatheter- assoziierten Sepsis					
ZVK-Tage, Mean (Median)	13,4 (12)	17,5 (12)	13,2 (11)	# #	# #
PVK-Tage, Mean (median)	11 (9,5)	# #	11,5 (9)	10,6 (10)	# #

# nicht definiert

#### 4.5. Sepsisraten nach Geburtsgewichtsklassen

Die Tabellen 7 und 8 beschreiben die Sepsisparameter getrennt für die verschiedenen Geburtsgewichtsklassen.

Tabelle 7: „Device“ - Anwendungsraten nach Geburtsgewichtsklassen (N=1.908) unterteilt

	Alle (N = 1.908)	GGW bis 499g (N = 27)	GGW 500 - 999g (N = 718)	GGW 1.000 – 1.499g (N = 1.163)
Patiententage *	64.827	1.044	29.766	34.017
Liegedauer bis zur 1. Sepsis oder Ende der Surveillance	34,0	38,7	41,5	29,2
Patiententage bis Ende der Surveillance	82.004	2.052	42.295	37.657
Gefäßkatheter-Tage *	30.927	626	14.945	15.356
Gefäßkatheter – Anwendungsrate (%)	47,7	60,0	50,2	45,1
ZVK – Tage *	15.048	495	8.565	5.988
ZVK – Anwendungsrate (%)	24,5	12,5	21,4	27,5
PVK –Tage *	15.879	131	6.380	9.368
PVK – Anwendungsrate (%)	24,5	12,5	21,4	27,5
Beatmungstage insgesamt *	22.410	714	14.393	7.303
Beatmungs-Anwendungsrate (%)	34,6	68,4	48,4	21,5
Tubus-Tage *	10.384	429	7.079	2.876
Tubus – Anwendungsrate (%)	16,0	41,1	23,8	8,5
CPAP-Tage *	12.026	285	7.314	4.427
CPAP – Anwendungsrate (%)	18,6	27,3	24,6	13,0
Patiententage** während Antibiotikasurveillance	59.271	1.622	30.366	27.283
Antibiotika *	14.039	360	7.593	6.086
Antibiotika – Anwendungsrate (%)	23,7	22,2	25,0	22,3

\* bis 1. Sepsis oder Ende der Surveillance

\*\* Patiententage an denen zusätzlich eine Surveillance der systemischen Antibiotika erfolgte

Tabelle 8: Verteilung des Auftretens von Sepsis-Fällen nach Geburtsgewichtsklassen (Inzidenz, Inzidenzdichten und Gefäßkatheter - assoziierte Infektionsraten) (N=1.908)

	Alle (N=1.908)	GGW Bis 499g (N = 27)	GGW 500 - 999g (N = 718)	GGW 1.000 – 1.499g (N = 1.163)
Anzahl (Patienten mit Sepsis)	417	14	258	145
Inzidenz pro 100 Patienten	21,9	51,9	35,9	12,5
Inzidenzdichte pro 1.000 Patiententage	6,4	13,4	8,7	4,3
Anzahl Gefäßkatheter-assozierte Sepsis (%)	309 (74,1)	9 (64,3)	194 (75,2)	106 (73,1)
Anzahl ZVK-assozierte Sepsis (%)	171 (41,0)	6 (42,9)	119 (46,1)	46 (31,7)
Anzahl PVK-assozierte Sepsis (%)	138 (33,1)	3 (21,4)	75 (29,1)	60 (41,4)
Gefäßkatheter-assozierte Sepsisrate	10,0	14,4	13,0	6,9
ZVK-assozierte Sepsisrate	11,4	12,1	13,9	7,7
PVK-assozierte Sepsisrate	8,7	22,9	11,8	6,4
Patiententage bis zur Sepsis (nur Patienten mit Sepsis) Mean (Median)	17,9 (14)	27,5 (20)	19,4 (15)	14,4 (12)
Gefäßkatheter -Tage bis zur „device“-assozierten Sepsis				
ZVK-Tage Mean (Median)	13,4 (12)	20,3 (14,5)	14,0 (12)	10,9 (10)
PVK-Tage Mean (Median)	11,0 (9,5)	13,3 (10)	11,5 (10)	10,2 (9)

#### **4.6. Zeit bis zum Auftreten der Sepsis**

Bei den Patienten, die während ihres Aufenthaltes einen ZVK und einen PVK hatten, ist es schwierig, allein durch zeitliche Assoziation zu beurteilen, welchen Beitrag der jeweilige Katheter am Zustandekommen der Infektion hatte. Deshalb soll sich die Analyse zunächst auf diejenigen Patienten beschränken, bei denen die Zuordnung zweifelsfrei möglich ist, also auf die Patienten, die entweder nur einen ZVK oder nur einen PVK hatten. Erst im Anschluss erfolgt die Analyse mit Berücksichtigung aller Patienten, bei denen sowohl ZVK- als auch PVK-Tage dokumentiert waren.

##### **4.6.1. Zeit bis zum Auftreten der Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei Patienten mit ausschließlich ZVK- oder ausschließlich PVK-Tagen**

Unter den Patienten mit ausschließlich ZVK-Tagen hatten 119 eine ZVK-assoziierte Sepsis, unter den Patienten mit ausschließlich PVK-Tagen waren es 83 Patienten mit PVK-assoziiierter Sepsis. Insgesamt hatten somit 202 Patienten in diesen Gruppen eine Gefäßkatheter-assoziierte Sepsis.

Abbildung 1 zeigt den Verlauf des Auftretens der Sepsis-Fälle in Abhängigkeit von den Gefäßkatheter-Tagen. In blau (2) sind die PVK-Tage zu erkennen, in rot (3) die ZVK-Tage. Es fällt auf, dass die PVK-assoziierten Sepsisfälle signifikant früher auftreten als die ZVK-assoziierten (Log-Rank-Test  $p=0,004$ ). Das gilt auch dann, wenn man die Neugeborenen  $\geq 500g$  nach den Geburtsgewichtsklasse 500-999g und 1.000-1.499g stratifiziert (Log-Rank-Test  $p=0,0013$ ) (Abbildungen 2 und 3).

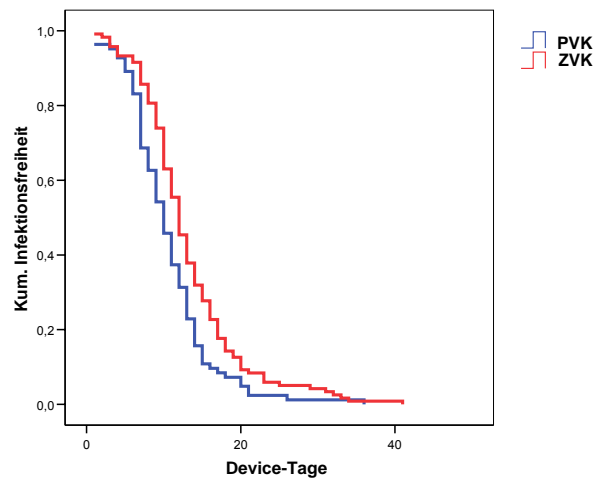


Abbildung 1: Infektionsfreiheitfunktion Tage bis zur Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei Patienten mit ausschließlich ZVK- oder PVK-Tagen in Abhängigkeit von den Gefäßkatheter-Tagen (blau= PVK-Tage, rot = ZVK-Tage).

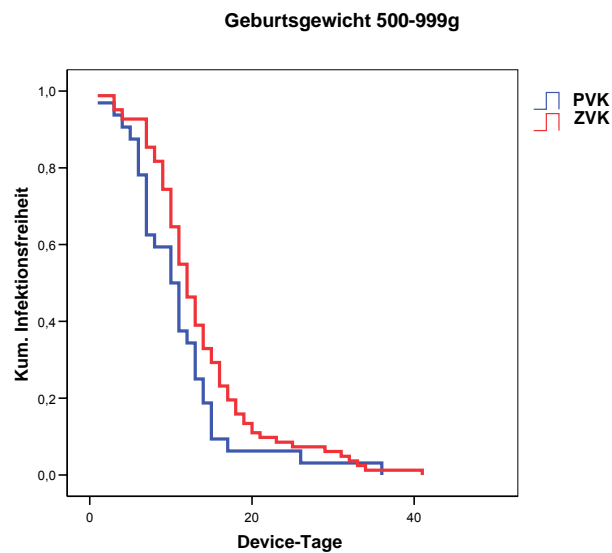


Abbildung 2: Infektionsfreiheitfunktion Tage bis zur Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei Patienten mit ausschließlich ZVK- oder PVK-Tagen in Abhängigkeit von den Gefäßkatheter-Tagen, separate Darstellung für die Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 500-999g.

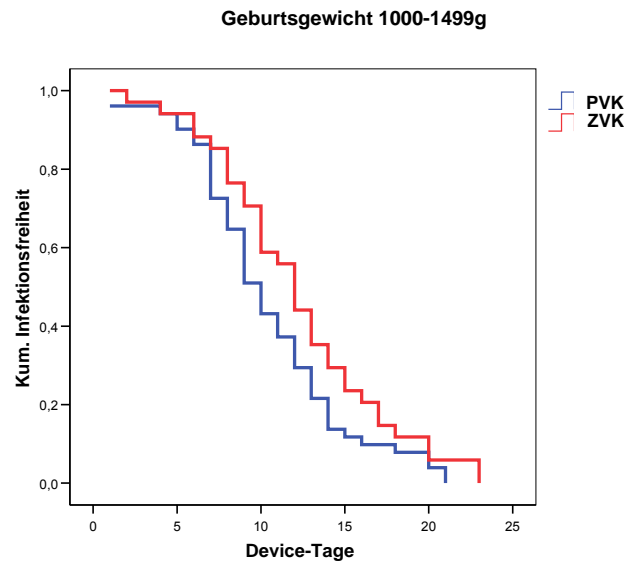


Abbildung 3: Infektionsfreiheitfunktion Tage bis zur Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei Patienten mit ausschließlich ZVK- oder PVK-Tagen in Abhängigkeit von den Gefäßkatheter-Tagen, separate Darstellung für die Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1.000-1.499 g.

Für die nachfolgende Analyse wurden zusätzlich als Kontrollen alle 222 Patienten ohne Entwicklung einer Sepsis mit ausschließlich ZVK-Tagen und alle 658 Patienten ohne Sepsis mit ausschließlich PVK-Tagen berücksichtigt (Abbildung 4). Insgesamt wurden somit  $(119+222+ 83+658=)$  1.082 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Es wird deutlich, dass bei ZVK-Tagen (rot) ein signifikant höheres Infektionsrisiko existiert ( $p \leq 0,001$ ).



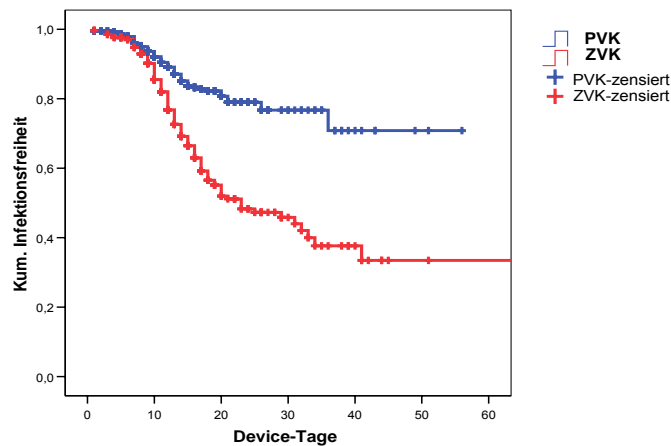


Abbildung 4: Infektionsfreiheitfunktion Risiko einer Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei liegendem Gefäßkatheter (blau= PVK, rot = ZVK).

Stratifiziert nach den Geburtsgewichtsklassen 500-999g und 1.000-1.499g ist der Unterschied signifikant (Log-Rank Test  $p < 0,001$ ), wobei sich für die Geburtsgewichtsklasse 500-999g das Risiko im Zusammenhang mit ZVK-Tagen im Vergleich zu PVK-Tagen wesentlich ausgeprägter zeigt (Abbildungen 5 und 6).

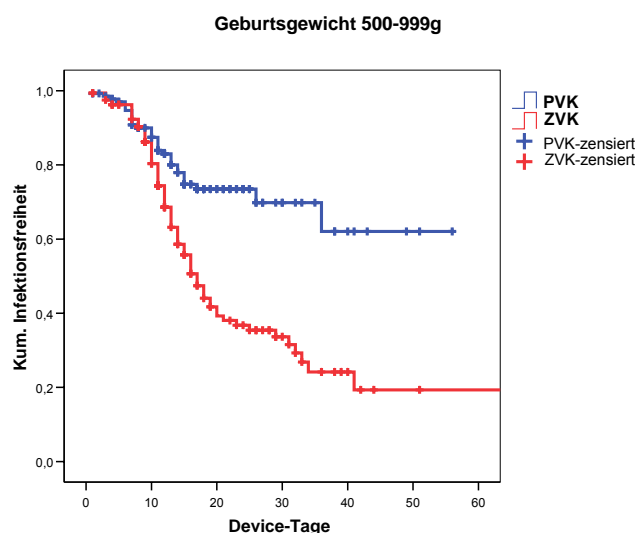


Abbildung 5: Infektionsfreiheitfunktion Risiko einer Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei liegendem Gefäßkatheter, separate Darstellung für die Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 500-999 g.

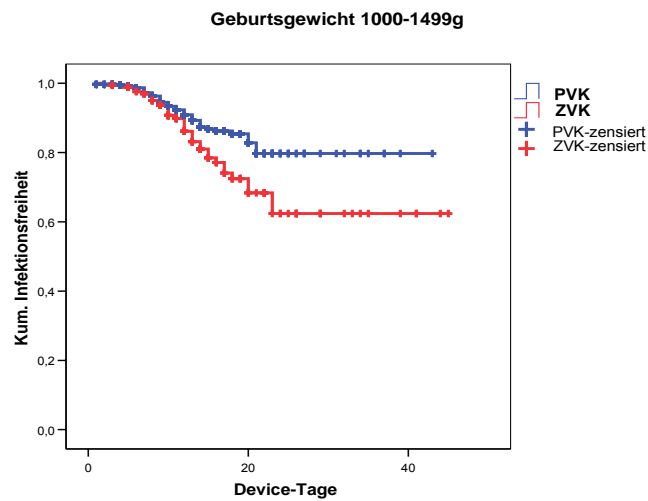


Abbildung 6: Infektionsfreiheitfunktion Risiko einer Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei liegendem Gefäßkatheter, separate Darstellung für die Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000-1499 g.

#### 4.6.2. Zeit bis zum Auftreten der Sepsis bei Patienten mit ausschließlicher ZVK- oder PVK-Anwendung sowie kombinierter Anwendung

Die bisher dargestellten Analysen berücksichtigten nur Patienten mit ausschließlich ZVK-Tagen oder ausschließlich PVK-Tagen. Ein großer Teil der Kinder (n=675) hatte jedoch sowohl ZVK-Tage als auch PVK-Tage während des stationären Aufenthaltes. Wenn man für die Analyse auch die Neugeborenen hinzunimmt, die sowohl ZVK- als auch PVK-Tage hatten, so ergibt sich folgendes Bild. In der Gruppe der Patienten mit ZVK-Tagen, eingeschlossen alle Patienten mit ausschließlich ZVK-Tagen und Patienten mit ZVK- und PVK-Tagen, hatten 171 Patienten eine ZVK-assoziierte Sepsis, in der Gruppe der Patienten mit PVK-Tagen, eingeschlossen alle Patienten mit ausschließlich PVK-Tagen und Patienten mit Anwendung von ZVK und PVK, waren es 138 Patienten mit PVK-assoziierte Sepsis. Somit wurden die Daten von 309 Patienten analysiert.

Abbildung 7 zeigt erneut den Verlauf des Auftretens der Sepsis-Fälle in Abhängigkeit von den Gefäßkatheter-Tagen. In blau (2) sind die PVK-Tage zu erkennen, in rot (3) die ZVK-Tage. Es fällt auf, dass die PVK-assoziierten Sepsisfälle signifikant früher auftreten als die ZVK-assoziierten (Log-Rank-Test  $p=0,005$ ). Bei der stratifizierten Darstellung dieses Zusammenhanges für die Neugeborenen der Geburtsgewichtsklasse 500-999g ( $p=0,060$ ) und der Geburtsgewichtsklasse 1.000-1.499g ( $p=0,354$ ) bestätigt sich dies auch als Trend, ohne jedoch einen signifikanten Unterschied zu zeigen (Abbildungen 8 und 9).

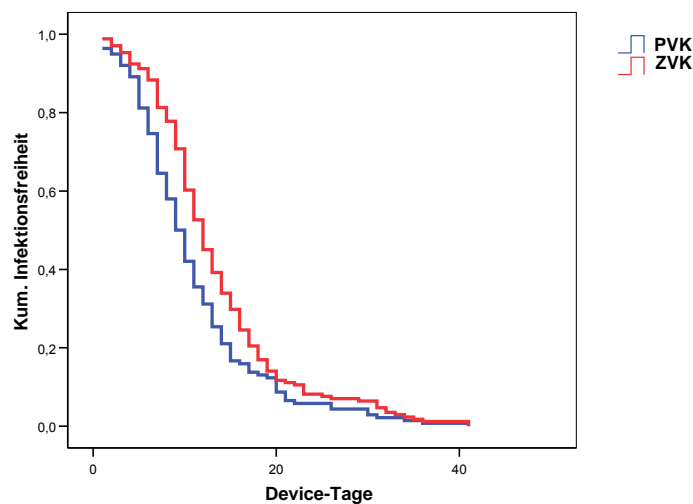


Abbildung 7: Infektionsfreiheitfunktion Tage bis zur Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei Patienten mit ausschließlicher ZVK- oder PVK-Anwendung sowie kombinierter Anwendung in Abhängigkeit von den Gefäßkatheter-Tagen (blau= PVK-Tage, rot = ZVK-Tage).

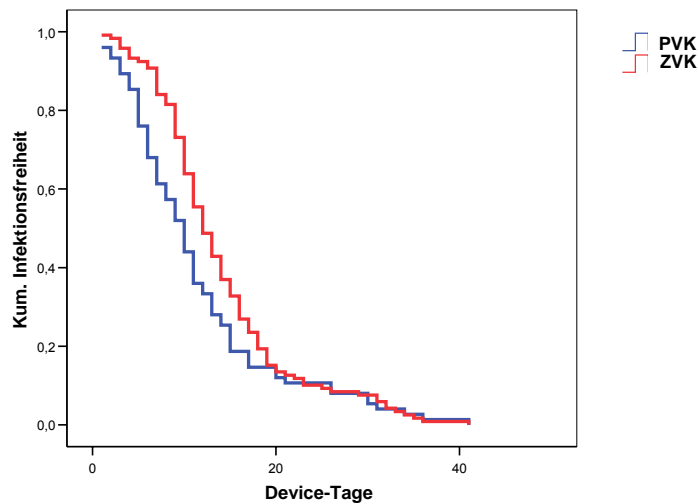


Abbildung 8: Infektionsfreiheitfunktion Tage bis zur Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei Patienten mit ZVK- oder PVK-Anwendung sowie kombinierter Anwendung in Abhängigkeit von den Gefäßkatheter-Tagen, separate Darstellung für die Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 500-999 g.

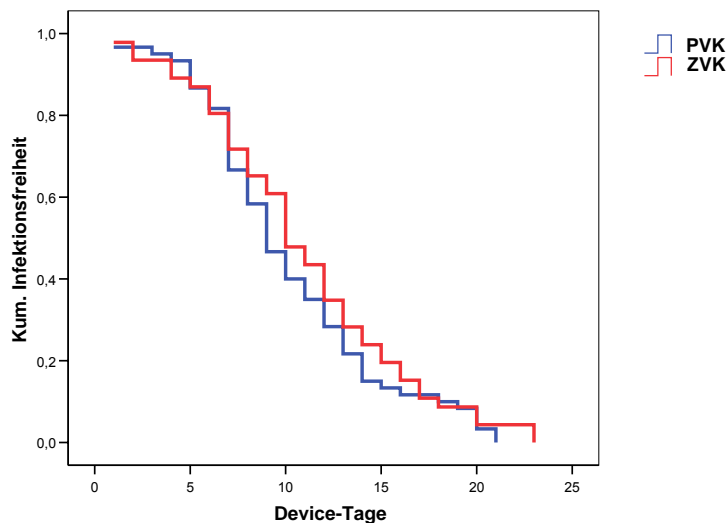


Abbildung 9: Infektionsfreiheitfunktion Tage bis zur Sepsis bei Patienten mit ZVK- oder PVK-Anwendung sowie kombinierter Anwendung in Abhängigkeit von den Gefäßkatheter-Tagen, separate Darstellung für die Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1.000-1.499 g.

Für die nachfolgende Analyse wurden zusätzlich als Kontrollen alle 222 Patienten ohne Sepsis mit ausschließlicher ZVK-Anwendung und alle 658 Patienten ohne Sepsis mit ausschließlicher PVK-Anwendung berücksichtigt (Abbildung 10). Insgesamt wurden somit  $(171+222+138+658=)$  1.189 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Auch hier zeigt sich, dass bei ZVK-Anwendung (rot) ein signifikant höheres Infektionsrisiko existiert ( $p < 0,001$ ).

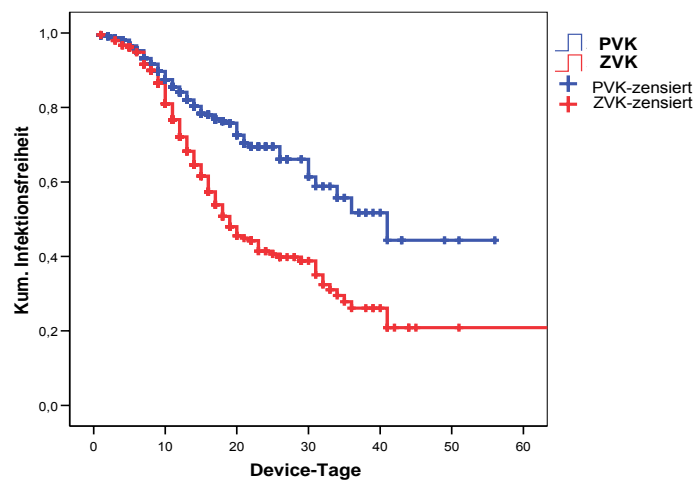


Abbildung 10: Infektionsfreiheitfunktion Risiko einer Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei liegendem Gefäßkatheter (blau= PVK, rot = ZVK).

Stratifiziert nach den Geburtsgewichtsklassen 500-999g und 1.000-1.499g ist der Unterschied signifikant (Log-Rank Test  $p < 0,001$ ), wobei sich das Risiko einer Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei liegendem Gefäßkatheter für die Geburtsgewichtsklasse zwischen 500-999g ausgeprägter zeigt.

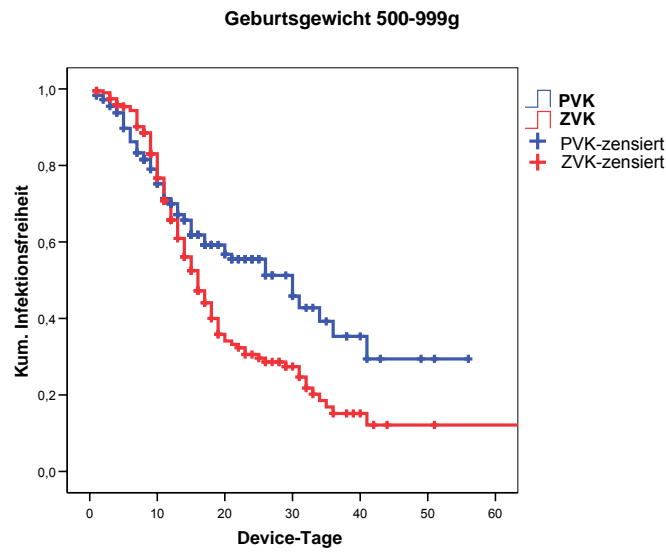


Abbildung 11: Risiko einer Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei liegendem Gefäßkatheter, separate Darstellung für die Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 500-999 g.

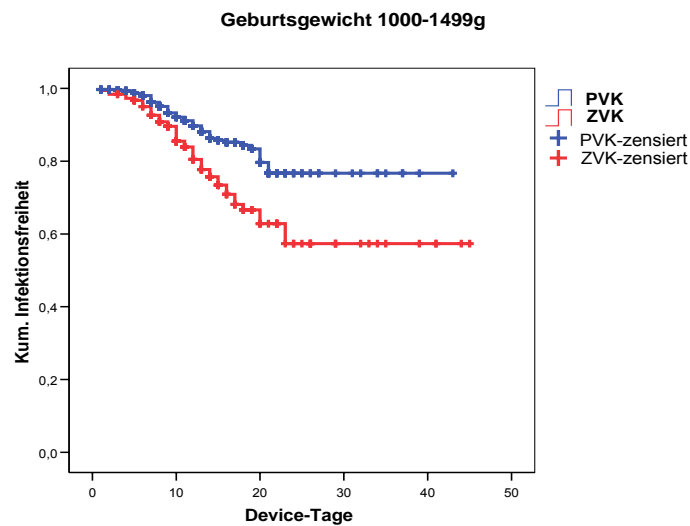


Abbildung 12: Risiko einer Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei liegendem Gefäßkatheter, separate Darstellung für die Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1.000-1.499 g.

#### **4.7. Ergebnisse der Cox-Regressions-Analyse**

Für die multivariate Risikofaktorenanalyse wurden die Daten aller 1.908 Patienten analysiert (Tabelle 9).

Die Patienten wurden nach der neonatologischen Abteilung (NEO-Abteilung), dem Geburtsgewicht und dem Gestationsalter adjustiert, und es ergaben sich folgende Risiken für die Patienten in Bezug auf die Gefäßkatheter-Anwendungen. Patienten mit mindestens einem ZVK-Tag innerhalb von zwei Tagen vor dem Infektionsdatum (t) der Sepsis hatten ein 3,9fach höheres Risiko, eine Sepsis zu entwickeln als Patienten ohne Gefäßkatheter. Patienten hingegen mit einem PVK-Tag an einem der zwei Tage vor dem Infektionsdatum der Sepsis hatten ein 3,7fach höheres Risiko, eine Sepsis zu entwickeln als Patienten ohne Gefäßkatheter. Die Variable „neonatologische Abteilung“ zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluß auf das Outcome „Sepsis“. Gegenüber den Kindern mit der Geburtsklasse 1.250-1.500g hatten die Kinder in allen anderen Geburtsgewichtsklassen ein signifikant höheres Sepsisrisiko, in der Geburtsgewichtsklasse <500g war das Risiko 2,6fach erhöht. Kinder unterhalb der 26. Gestationswoche hatten ebenfalls ein signifikant höheres Sepsisrisiko, und auch das Vorhandensein eines ZVK am 1. Lebenstag war mit einem signifikant höheren Risiko assoziiert.

Tabelle 9: Risikofaktorenanalyse für Sepsis (nur signifikante Einflußvariablen dargestellt)

Risikofaktoren	p	Hazard Ratio (95,0% Konfidenzintervall)
ZVK am Tag t-1 und/oder t-2*	0,000	3,86 (2,68-5,57)
PVK am Tag t-1 und/oder t-2**	0,000	3,68 (2,63-5,15)
NEO-Abteilung 22 (Referenz)	0,000	Referenz
NEO-Abteilung(1)	0,136	0,74 (0,50-1,10)
NEO-Abteilung(2)	0,012	1,51 (1,09-2,09)
NEO-Abteilung(3)	0,837	0,95 (0,57-1,59)
NEO-Abteilung(4)	0,867	0,96 (0,57-1,61)
NEO-Abteilung(5)	0,000	4,15 (2,88-5,99)
NEO-Abteilung(6)	0,517	1,47 (0,46-4,69)
NEO-Abteilung(7)	0,403	0,79 (0,45-1,38)
NEO-Abteilung(8)	0,790	1,15 (0,42-3,14)
NEO-Abteilung(9)	0,855	0,92 (0,37-2,29)
NEO-Abteilung(10)	0,003	0,17 (0,05-0,54)
NEO-Abteilung(11)	0,259	0,75 (0,46-1,23)
NEO-Abteilung(12)	0,511	0,78 (0,38-1,62)
NEO-Abteilung(13)	0,036	0,44 (0,21-0,95)
NEO-Abteilung(14)	0,185	1,61 (0,80-3,26)
NEO-Abteilung(15)	0,107	0,54 (0,26-1,14)
NEO-Abteilung(16)	0,700	0,83 (0,33-2,12)
NEO-Abteilung(17)	0,495	0,70 (0,26-1,93)
NEO-Abteilung(18)	0,510	1,27 (0,62-2,61)
NEO-Abteilung(19)	0,001	10,61 (2,56-43,89)
NEO-Abteilung(20)	0,320	2,06 (0,49-8,59)
NEO-Abteilung(21)	0,616	1,43 (0,35-5,86)
Geburtsgewicht 1.250g-1.500g (Referenz)	0,000	Referenz
Geburtsgewicht <500g	0,004	2,58 (1,35-4,90)
500g<=Gebgew<750g	0,000	2,48 (1,68-3,66)
750g<=Gebgew<1.000g	0,000	2,07 (1,46-2,92)
1.000g<=Gebgew<1.250g	0,012	1,55 (1,10-2,18)
Gestationswoche ≤ 26	0,021	1,34 (1,04-1,71)
Entbindungsart vaginal	0,047	1,33 (1,00-1,77)
ZVK am 1.Tag (Referenz)	0,030	Referenz
PVK am 1.Tag und kein ZVK am 1.Tag	0,009	0,68 (0,51-0,91)
Kein Gefäßkatheter am 1.Tag	0,750	0,93 (0,59-1,47)

\*t-1, t-2 = ein bzw. zwei Tage vor Infektionsdatum

\*\* nur wenn kein ZVK am Tag t-1 und/oder t-2



Tabelle 10 zeigt die stratifizierten Ergebnisse für die Geburtsgewichtsklasse 500 – 999g.

Tabelle 10: Risikofaktorenanalyse für Sepsis bei Patienten mit einem Geburtsgewicht von 500 - 999g (nur signifikante Einflussvariablen dargestellt)

Risikofaktoren	p	Hazard Ratio (95,0% Konfidenzintervall)
ZVK am Tag t-1 und/oder t-2*	0,000	3,39 (2,12-5,42)
PVK am Tag t-1 und/oder t-2**	0,000	2,65 (1,69-4,17)
NEO-Abteilung 22 (Referenz)	0,000	Referenz
NEO-Abteilung(1)	0,677	0,90 (0,56-1,46)
NEO-Abteilung(2)	0,011	1,68 (1,13-2,50)
NEO-Abteilung(3)	0,975	0,99 (0,52-1,90)
NEO-Abteilung(4)	0,498	1,28 (0,63-2,57)
NEO-Abteilung(5)	0,000	5,06 (3,13-8,17)
NEO-Abteilung(6)	0,950	1,07 (0,14-7,84)
NEO-Abteilung(7)	0,682	1,16 (0,58-2,31)
NEO-Abteilung(8)	0,534	1,45 (0,45-4,64)
NEO-Abteilung(9)	0,240	1,84 (0,66-5,13)
NEO-Abteilung(10)	0,072	0,34 (0,11-1,10)
NEO-Abteilung(11)	0,076	0,53 (0,26-1,07)
NEO-Abteilung(12)	0,411	0,68 (0,27-1,70)
NEO-Abteilung(13)	0,233	0,56 (0,21-1,46)
NEO-Abteilung(14)	0,078	2,07 (0,92-4,66)
NEO-Abteilung(15)	0,939	1,03 (0,46-2,30)
NEO-Abteilung(16)	0,952	0,96 (0,29-3,22)
NEO-Abteilung(17)	0,477	0,60 (0,14-2,47)
NEO-Abteilung(18)	0,047	2,24 (1,01-4,98)
NEO-Abteilung(19)	0,000	385,6 (34,36-4327,6)
NEO-Abteilung(20)	0,102	3,38 (0,79-14,55)
NEO-Abteilung(21)	0,938	1,08 (0,15-7,85)
Gestationswoche $\leq$ 26	0,011	1,44 (1,09-1,91)
Mehrling	0,017	1,40 (1,06-1,84)
ZVK am 1.Tag (Referenz)	0,013	Referenz
PVK am 1.Tag und kein ZVK am 1.Tag	0,005	0,57 (0,39-0,84)
Kein Gefäßkatheter am 1.Tag	0,890	1,04 (0,58-1,86)

\*t-1, t-2 = ein bzw. zwei Tage vor Infektionsdatum

\*\* nur wenn kein ZVK am Tag t-1 und/oder t-2

In der Geburtsgewichtsklasse 500 – 999g hatten Patienten mit ZVK ein 3,4fach höheres Risiko eine Sepsis zu entwickeln, Patienten mit PVK ein 2,7faches Risiko.

Tabelle 11: Risikofaktorenanalyse für Sepsis bei Patienten mit einem Geburtsgewicht von 1.000g bis 1.499g (nur signifikante Einflußvariablen dargestellt)

Risikofaktoren	p	Hazard Ratio (95,0% Konfidenzintervall)
ZVK am Tag t-1 und/oder t-2*	0,000	6,95 (3,83-12,64)
PVK am Tag t-1 und/oder t-2**	0,000	6,04 (3,41-10,68)
NEO-Abteilung 22 (Referenz)	0,000	Referenz
NEO-Abteilung(1)	0,084	0,55 (0,28-1,08)
NEO-Abteilung(2)	0,947	0,98 (0,55-1,74)
NEO-Abteilung(3)	0,686	0,84 (0,36-1,96)
NEO-Abteilung(4)	0,088	0,5 (0,23-1,11)
NEO-Abteilung(5)	0,000	2,96 (1,66-5,28)
NEO-Abteilung(6)	0,405	1,86 (0,43-7,99)
NEO-Abteilung(7)	0,046	0,34 (0,12-0,98)
NEO-Abteilung(8)	0,579	0,57 (0,08-4,21)
NEO-Abteilung(9)	0,133	0,21 (0,03-1,6)
NEO-Abteilung(10)	0,950	0 (0-3,7E+169)
NEO-Abteilung(11)	0,996	1,00 (0,45-2,24)
NEO-Abteilung(12)	0,910	0,93 (0,28-3,11)
NEO-Abteilung(13)	0,168	0,43 (0,13-1,44)
NEO-Abteilung(14)	0,694	1,34 (0,31-5,78)
NEO-Abteilung(15)	0,023	0,10 (0,01-0,73)
NEO-Abteilung(16)	0,425	0,55 (0,13-2,37)
NEO-Abteilung(17)	0,756	0,80 (0,19-3,38)
NEO-Abteilung(18)	0,231	0,29 (0,04-2,18)
NEO-Abteilung(19)	0,191	3,83 (0,51-28,76)
NEO-Abteilung(20)	0,991	0,00 (0,00-∞)
NEO-Abteilung(21)	0,489	2,03 (0,27-15,05)
Entbindung vaginal	0,003	1,94 (1,25-2,99)

\*t-1, t-2 = ein bzw. zwei Tage vor Infektionsdatum

\*\* nur wenn kein ZVK am Tag t-1 und/oder t-2

In der Geburtsgewichtsklasse 1.000-1.499g hatten Patienten mit ZVK ein 7,0fach höheres Risiko eine Sepsis zu entwickeln als Patienten mit PVK, deren Risiko 6,0fach beträgt (Tabelle 11).

## **5. Diskussion**

Die vorliegende Untersuchung ist die erste umfassende Analyse zum Risiko der Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei Neugeborenen in der Geburtsgewichtsklasse unter 1.500 g in Deutschland.

Die Sepsis ist die wichtigste nosokomiale Infektion bei neonatologischen Intensivpatienten. Frühgeborene sind aufgrund ihres unreifen Immunsystems und der Vielzahl von erforderlichen invasiven Manipulationen besonders prädisponiert für die Sepsis. Zentrale und periphere Venenkatheter sind die meist genutzten Anwendungen, die zu nosokomialen Infektionen beitragen, deshalb ist eine Untersuchung, die auf den Einfluss dieser beiden Gefäßkatheter fokussiert, besonders interessant für weitere Präventionsempfehlungen.

### **5. 1 Diskussion der deskriptiven Daten**

In der vorliegenden Studie wurde insgesamt eine Sepsis-Inzidenz von 21,9 % ermittelt bzw. eine Inzidenzdichte von 6,4 Sepsisfällen pro 1.000 Patiententage. Tabelle 12 zeigt die Inzidenz der nosokomialen Sepsis in Studien aus neonatologischen Intensivstationen, die seit 1995 veröffentlicht wurden. Danach liegt die Sepsis-Inzidenz in den vorgestellten Studien von 2,2 % bis 43,8 %.

Die großen Unterschiede der Sepsis-Inzidenz resultieren einerseits aus methodischen Unterschieden der verschiedenen Studien und andererseits aus den Unterschieden der Gesundheitssysteme der einzelnen Länder, in denen die Studien durchgeführt wurden.

Betrachtet man allerdings nur die Geburtsgewichtsklasse unter 1.500g, so liegt die Sepsis-Inzidenz von 13,5 % bis 45,4 % mit deutlichen Unterschieden je nach den Geburtsgewichtsklassen bei weiterer Stratifizierung. Die ermittelte Sepsis-Inzidenz in dieser Studie liegt also im Bereich der übrigen in den letzten Jahren publizierten Untersuchungen.

Tabelle 12: Inzidenz (Patienten mit Sepsis/100 Patienten) bzw. Inzidenzdichte (Sepsis/1.000 Patiententage) der primären Sepsis auf neonatologischen Intensivstationen in verschiedenen Studien

Erstautor	Land	Design	Anzahl der Neonaten	Inzidenz (Inzidenz-dichte)	Inzidenz nach Geburtsgewichtsklassen (%)
Couto et al. 2006 <sup>37</sup>	Brasilien	prospektiv	1.051	21,9%	
Urrea Ayala et al. 2006 <sup>38</sup>	Spanien	prospektiv	121	43,8%	
Molina Cabrillana et al. 2006 <sup>39</sup>	Spanien	prospektiv	1.236	14,3%	
Zwet et al. 2005 <sup>40</sup>	Niederlande	prospektiv	742	18,6% (14,9)	
Aly et al. 2005 <sup>29</sup>	USA	16 NICUs, retrospektiv + prospektiv	Periode 1: 169 Periode 2: 367	25,4% 2,2%	
Ronnestad et al. 2005 <sup>41</sup>	Norwegen	prospektiv, Surveillance-Netzwerk	462 (>Tag7)	21,0%	
Bizzarro et al. 2005 <sup>42</sup>	USA	retrospektiv	14.564	5,2%	
Payne et al. 2004 <sup>23</sup>	USA		2.809	19,7%	401-750g: 43 % 751-1.000g: 30 % 1.001-1.250g: 13 % 1.251-1.500g: 6 %
Haque et al. 2004 <sup>43</sup>	Großbritannien	prospektiv	1.612	7,7%	
Wei et al. 2004 <sup>44</sup>	Taiwan	retrospektiv	n.a.	Periode 1: 4,69 Periode 2: 2,59	Inzidenzdichte: < 1.500g: 5,0
Carrieri et al. 2003 <sup>45</sup>	Italien	21 NICUs, prospektiv	2.160	17%	
Auriti et al. 2003 <sup>46</sup>	Italien	prospektiv	280	9,6%	
Makhoul et al. 2002 <sup>10</sup>	Israel	28 NICUs, prospektiv, Surveillance-Netzwerk	5.555 VLBW	33,8%	<1.500g: 33,8 %

Stoll et al. 2002 <sup>8</sup>	USA	NICUs of the National Research Network, prospektiv	6.215	21%	Inzidenzdichte: < 500g: 5,42 501-750g: 4,82 751-1.000g: 3,58 1.001-1.250g: 2,70 1.251-1.500g: 1,87
Pessoa-Silva et al. 2002 <sup>47</sup>	Brasilien	prospektiv	1.019	14,2%	
Galanakis et al. 2002 <sup>48</sup>	Griechenland	retrospektiv	3.339	5,6%	
Chien et al. 2002 <sup>49</sup>	Kanada	17 NICUs, prospektiv	19.507	6,1%	≤ 1.500g 21 % > 1.500g 2,5 %
Brodie et al. 2000 <sup>9</sup>	USA	6 ICUs, prospektiv	1.354 VLBW	19,1% (4,8)	< 1.500g: 19,1 %
Hentschel et al. 1999 <sup>33</sup>	Deutschland	prospektiv	677	5,5% (3,3)	500-1.499g : 45,4%
Fanaroff et al. 1998 <sup>3</sup>	USA	8 NICUs, prospektiv	2.416	16,3%	<800g: 30% 801-1.000g : 21% 1.000-1.500g : 10%
Leroyer et al. 1997 <sup>50</sup>	Frankreich	prospektiv	616	3,7%	
Stoll et al. 1996 <sup>7</sup>	USA	12 NICUs of the National Research Network, prospektiv	7.861	27,1%	401-750g: 50% 750-1.000g: 33% 1.001-1.250g: 21% 1.251-1.500g: 10%
Isaacs et al. 1996 <sup>51</sup>	Australien	11 NICUs prospektiv	5.498	3,0%	<999g: 22,6% 1.000-1.499g: 10,5%
Moro et al. 1996 <sup>52</sup>	Italien	49 NICUs prospektiv	8.263	2,9% (1,8)	<1.500g : 17,8%
Ferguson et al. 1996 <sup>53</sup>	Australien	prospektiv	1.613	10,1%	
Khadiikar et al. 1995 <sup>2</sup>	Australien	prospektiv	1.008	31,8%	
Drews et al. 1995 <sup>54</sup>	Deutschland	prospektiv	229	7,4%	<1.500g: 13,5%
<b>Diese Studie</b>	<b>Deutschland</b>	<b>22 NICUs, prospektiv Surveillance-Netzwerk</b>	<b>1.908</b>	<b>21,9% (6,4)</b>	<b>&lt; 499g: 51,9% (13,4)</b> <b>500-999g: 35,9% ( 8,7)</b> <b>1.000-1.499g: 12,5%( 4,3)</b>

NICU= neonatologische Intensivstation

Die Neonaten mit ihrem geringen Körpergewicht und unreifen Immunsystem, benötigen sehr häufig invasive Gefäßkatheter-Anwendungen. Gleichzeitig stellen diese Gefäßkatheter aber ein erhebliches Infektionsrisiko dar. Deshalb ist es üblich, die Sepsisraten in Abhängigkeit von den Gefäßkatheter-Anwendungstagen darzustellen. Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der ZVK-assozierten Sepsis in verschiedenen Studien bei neonatologischen Intensivpatienten.

Tabelle 13: ZVK-Anwendungsraten (ZVK-Tage/100 Patiententage) und ZVK-assozierte Sepsisraten (ZVK-assozierte Sepsisfälle/1.000 ZVK-Tage) in verschiedenen Studien

Studie	Land	Design	Anzahl der Neonaten	ZVK-Anwendungsrate	ZVK-assozierte Sepsisrate
Aly et al. 2005 <sup>29</sup>	USA	16 NICUs, retrospektiv + prospektiv	Periode 1: 169 Periode 2: 367	29 22	
Zwet et al. 2005 <sup>40</sup>	Niederlande	prospektiv	742	41,1 GW <1.000g : 37 GW 1.000-1.500g : 39	14,9 GW <1.000g: 30,9 GW 1.000-1.500g: 28,7
Reiter et al. 2005 <sup>55</sup>	USA	2 NICUs, prospektiv	Gruppe A und B je 150		Gruppe A: 16,2 Gruppe B: 8,9
NNIS system 2004 <sup>56</sup>	USA	104 NICUs Surveillance-Netzwerk	n.a.	GW <1.000g: 42 GW 1.000-1.500g: 30	GW <1.000g: 9,1 GW 1.000-1.500g: 5,4
Carrieri et al. 2003 <sup>45</sup>	Italien	21 NICUs, prospektiv	2.160	50,5	13,6
Chien et al. 2002 <sup>49</sup>	Kanada	17 NICUs, prospektiv	19.507	GW <1.000g: 24 GW 1.001-1.500g: 14	GW <1.000g: 13,6 GW 1.001-1.500g: 10,8
Stover et al. 2001 <sup>57</sup>	USA	19 NICUs prospektiv	n.a.	Median: 8,6	Median: GW < 1.000g: 12,8 GW 1.001-1.500g: 8,9

Mahieu et al. 2001 <sup>58</sup>	Belgien	prospektiv	862 Katheter	n.a.	4,4
Brodie et al. 2000 <sup>9</sup>	USA	6 NICUs, prospektiv	1.354	15,3	13,7 GW <1.000g: 12,2 GW 1.000-1.500g: 3,5
Herruzo Cabrera et al. 1998 <sup>59</sup>	Spanien	prospektiv	489 Katheter	n.a.	3,2
Maas et al. 1998 <sup>4</sup>	Belgien	prospektiv	n.a.	n.a.	8,6
Moro et al. 1996 <sup>52</sup>	Italien	49 NICUs prospektiv	8.756		
Ferguson et al. 1996 <sup>53</sup>	Australien	prospektiv	1.613	n.a.	total: 3,4 GW <1.001g: 4,4 GW 1.001-1.500g: 6,1
<b>Diese Studie</b>	<b>Deutschland</b>	<b>22 NICUs, prospektiv Surveillance-Netzwerk</b>	<b>1.908</b>	<b>Insgesamt: 24,5%</b> <b>&lt; 499g: 12,5%</b> <b>500-999g: 21,4%</b> <b>1.000-1.499g: 27,5%</b>	<b>Insgesamt: 11,4%</b> <b>&lt; 499g: 12,1%</b> <b>500-999g: 13,9%</b> <b>1.000-1.499g: 7,7%</b>

n.a.: not available, NICU= neonatologische Intensivstation

Die ZVK-assoziierte Sepsisrate unterscheidet sich ebenfalls erheblich nach den Ergebnissen der verschiedenen Untersuchungen mit einer Bandbreite von 3,2 bis 16,2 ZVK-assoziierten Sepsisfälle/1.000 ZVK-Tage in den verschiedenen Studien. Betrachtet man nur die Geburtsgewichtsklasse unter 1.500g, so liegen die ZVK-assoziierten Sepsisraten von 3,5 bis 30,9 pro 1.000 ZVK-Tage, der Wert für diese Studie liegt im mittleren Bereich der übrigen Studien. Auch wenn die Sepsishäufigkeit durch Berechnung der ZVK-assoziierten Sepsisrate auf die Anwendungshäufigkeit von ZVK standardisiert wird, hat die ZVK-Anwendungsrate dennoch einen Einfluß auf die Höhe der ZVK-assoziierten Sepsisrate. Eine strenge Indikationsstellung zur ZVK-Anwendung wird eher zu höheren ZVK-assoziierten Sepsisraten führen, weil die ZVK-Anwendung sich dann vor allem auf die besonders kranken Kinder konzentriert.

Die Bandbreite der Studien reicht hier von ZVK-Anwendungsraten von 8,6 bis 50,5 pro 100 Patiententage.

Daher ist zu beachten, dass in einzelnen Studien (z.B. Reiter et al.) relativ geringe Patientenzahlen untersucht werden und somit die ermittelten Infektionsraten auch sehr von zufälligen Häufungen bestimmt sein können. Die Ergebnisse der großen Studie von Chien et al. aus Kanada mit insgesamt 19.507 eingeschlossenen Patienten, unterscheiden sich nur wenig von den Ergebnissen der eigenen Untersuchung. In den Studien, in denen die Ergebnisse für Kinder <1.000g und Kinder zwischen 1.000g und 1.500g separat dargestellt wurden, wurde durchgängig eine höhere ZVK-assoziierte Sepsisrate in der kleineren Geburtsgewichtsklasse gefunden.

Es fällt auf, dass vergleichsweise kaum Studien existieren, die Angaben zur PVK-Anwendung und zur PVK-assoziierten Sepsisrate von Neonaten machen (Tabelle 14). Hintergrund dafür ist wahrscheinlich die Tatsache, dass allgemein ein wesentlich höheres Infektionsrisiko bei ZVK-Anwendung im Vergleich zur PVK-Anwendung angenommen wird. Studien über das Risiko der Katheter-assoziierten Sepsis bei Anwendung von PVK bei Erwachsenen haben Infektionsraten von weniger als 1/1.000 Katheterinsertionen und weniger als 1/1.000 Kathetertagen gezeigt<sup>60, 61, 62, 63</sup>.

Darüber hinaus ist die Anzahl der Neonaten in der einzigen Studie, die PVK-assoziierten Sepsisraten bei Neonaten geliefert hat zu gering, um sie für einen sinnvollen Vergleich zu nutzen.



Tabelle 14: PVK-Anwendungen (PVK-Tage/100 Patiententage) und PVK-assoziierte Sepsis-Raten (PVK-assoziierte Sepsisfälle/1.000 PVK-Tage) in verschiedenen Studien

Studie	Land	Design	Anzahl der Neonaten	PVK-Anwendungsrate (%)	PVK-assoziierte Sepsisrate (pro 1.000 PVK-Tage)
Moro et al. 1996 <sup>52</sup>			8.756	9,9%	
Reiter et al. 2005 <sup>55</sup>			Gruppe A: 150 Gruppe B: 150		Gruppe A: 21 Gruppe B: 12
<b>Diese Studie</b>	<b>Deutschland</b>	<b>22 NICUs, prospektiv Surveillance-Netzwerk</b>	<b>1.908</b>	<b>Insgesamt: 24,5%</b> <b>&lt; 499g: 12,5%</b> <b>500-999g: 21,4%</b> <b>1.000-1.499g: 27,5%</b>	<b>Insgesamt: 8,7%</b> <b>&lt; 499g: 22,9%</b> <b>500-999g: 11,8%</b> <b>1.000-1.499g: 6,4%</b>

## 5.2. Diskussion des Zeitpunktes des Auftretens der Sepsis

Trotz der oben gezeigten relativ großen Anzahl von Studien zur Häufigkeit der nosokomialen Sepsis bei neonatologischen Intensivpatienten in den Geburtsgewichtsklassen unter 1.500g, liefern auch nur wenige Studien Informationen zur Liegedauer der Gefäßkatheter und zum Zeitpunkt des Auftretens der Sepsis nach der Katheterinsertion (Tabelle 15).

Im Mittel wurden die Sepsisfälle nach 11 bis 14 Tagen beobachtet, dass entspricht auch den Ergebnissen dieser Untersuchung.

Tabelle 15: Gefäßkatheterliegedauer und Zeit bis Infektion

Studie	Land	Anzahl der Neonaten	Liegedauer	Auftreten der ersten Sepsis
Haque et al. 2004 <sup>43</sup>	Großbritannien	1.612		Im Mittel nach 14 Tagen
Moro et al. 1996 <sup>52</sup>		8.756		Mittelwert: 10,9 Tage Median: 7 Tage
Beck-sague et al. 1994 <sup>64</sup>	USA	376	PVK: Median 6 Tage	
<b>Diese Studie</b>	<b>Deutschland</b>	<b>1.908</b>	<b>Mittelwerte:</b> <b>PVK: 10,9 Tage</b> <b>ZVK: 9,2 Tage</b>	<b>PVK:</b> <b>Mittelwert: 11 Tage</b> <b>Median: 9,5 Tage</b> <b>ZVK:</b> <b>Mittelwert: 13,4 Tage</b> <b>Median: 12 Tage</b>

Nach den Ergebnissen dieser Studie fällt auf, dass die PVK-assoziierten Sepsisfälle signifikant früher auftreten als die ZVK-assoziierten. Das trifft sowohl für die gesamte Kohorte der Neonaten unter 1.500g GW zu, als auch für die Untergruppen der Kinder in den Geburtsgewichtsklassen 500 bis 999g und 1.000 bis 1.499g.

Das frühere Auftreten der Sepsis bei PVK ist wahrscheinlich damit zu erklären, dass PVK in der Regel unter weniger günstigen Umständen gelegt werden als ZVK.

Während für das Legen von ZVK nach allen wichtigen Leitlinien<sup>65, 66</sup> maximale Barrieremaßnahmen gefordert werden (sterile Handschuhe, Mund-Nasenschutz, Haube, steriler Kittel und großes steriles Abdecktuch), wird für das Legen von PVK diese Forderung im Allgemeinen nicht erhoben. Dies könnte das frühe Auftreten der Sepsis nach (evtl. nicht korrekter) Anlage der PVK erklären. Auch vermehrte Punktionsversuche beim Legen des PVKs könnten ursächlich eine Rolle spielen, sowie vermehrte Manipulationen an den Kathetern.

Insgesamt zeigt sich in der Kapler-Meier-Analyse ein deutlich höheres Risiko für eine Gefäßkatheter-assoziierte Sepsis während ZVK-Anwendungen als während PVK-Anwendung. Dieser Unterschied ist in der Geburtsgewichtsklasse 500 bis 999 g noch wesentlich ausgeprägter als in der Gruppe der Neugeborenen mit einem

Geburtsgewicht zwischen 1.000 und 1.499g. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist aber zu berücksichtigen, dass Kinder mit einer höheren Erkrankungsschwere wahrscheinlich eher einen ZVK als einen PVK gelegt bekommen. Deshalb ist nicht auszuschließen, dass die Indikationsstellung für einen ZVK oder einen PVK eventuell die Beurteilung des Neonatologen im Hinblick auf die Erkrankungsschwere darstellt und das höhere Sepsisrisiko bei Anwendung von ZVK auch beeinflusst ist von weiteren Kofaktoren. Aus diesem Grund kann man die Infektionsrisiken bei PVK- und ZVK-Anwendung nicht ohne weiteres gegenüberstellen, sondern muss eine solche Form der Analyse wählen, die auch potentielle andere Einflußvariablen mit berücksichtigt, also eine multivariate Analysenmethode.

### **5.3. Diskussion der Risikofaktoren**

Viele der in den Tabellen 12 und 13 aufgelisteten Untersuchungen zur Häufigkeit von nosokomialen Sepsisfällen bei neonatologischen Intensivpatienten haben auch Risikofaktorenanalysen angeschlossen, teilweise (10)<sup>3, 9, 40, 41, 43, 45, 47, 52, 67, 64</sup> mit dem Endpunkt nosokomiale Sepsis (Tabelle 16) und teilweise (7)<sup>4, 8, 37, 49, 55, 58, 59</sup> mit dem Endpunkt Katheter-assoziierte Sepsis (Tabelle 17). Vier<sup>37, 43, 47, 64</sup> dieser Studien haben die Analyse univariat durchgeführt, die Aussagekraft der in diesen Studien ermittelten Risikofaktoren ist somit begrenzt, da nicht auszuschließen ist, dass sich die Variablen gegenseitig beeinflussen. Die meisten Risikofaktorenanalysen haben allerdings versucht, durch Anwendung multivariabler Adjustierung den nicht an andere Faktoren gekoppelten Einfluß verschiedener Variablen zu bestimmen (13 Studien<sup>3, 4, 8, 9, 40, 41, 45, 49, 52, 55, 58, 59, 67</sup>).

In 12 von 13 Studien wurde das Geburtsgewicht und/oder das Gestationsalter (beide als Indikator für die Unreife des Neugeborenen und seines Immunsystems) als signifikante Risikofaktoren identifiziert. Auch in unserer Analyse wurde sowohl das Geburtsgewicht als auch das Gestationsalter als signifikante Risikofaktoren bestätigt. In vier Studien wird Beatmung oder Intubation als Surrogatparameter für die Erkrankungsschwere als signifikanter Risikofaktor für Sepsis ermittelt, teilweise

resultieren auch Erkrankungsschwere-Scores als Ergebnis der Analyse (CRIB, SNAP II). Auch in dieser Untersuchung wurde gefunden, dass Patienten, die am ersten Intensivstationstag bereits beatmet werden mussten, ein signifikant höheres Sepsisrisiko hatten.

In immerhin 7 von 13 Analysen wurde die parenterale Ernährung als Risikofaktor bestimmt. Dieses Ergebnis ist plausibel, da parenterale Ernährung aufgrund des hohen Nährstoffgehaltes der Lösung bereits bei geringen Kontaminationen zu einer Vermehrung von Erregern und anschließender Infektion führen kann. In dieser Studie wurde die parenterale Ernährung nicht dokumentiert, somit war es nicht möglich, den Einfluß der parenteralen Ernährung in dieser Studie zu untersuchen.

Tabelle 16: Ergebnisse von Risikofaktorenanalysen zum Auftreten der nosokomialen Sepsis bei neonatologischen Intensivpatienten

<b>Studie</b>	<b>Design</b>	<b>Anzahl Neonaten</b>	<b>Univariate Analyse</b>	<b>Multivariate Analyse</b>
Makhoul et al. 2006 <sup>67</sup>	retrospektiv	352		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburtsgewicht</li> <li>• Apnoe, Bradykardie</li> <li>• Thrombozytenzahl &lt;100.000/mm<sup>3</sup></li> </ul>
Zwet et al. 2005 <sup>40</sup>	prospektiv	742		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburtsgewicht</li> <li>• Parenterale Ernährung</li> <li>• Intravenöse Antibiotikagabe</li> </ul>
Ronnestad et al. 2005 <sup>41</sup>	prospektiv, Surveillance-Netzwerk	462 >Tag7		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestationsalter</li> <li>• Tage ohne vollständige enterale Ernährung</li> </ul>
Haque et al. 2004 <sup>43</sup>	prospektiv	1.612	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intravaskuläre Katheter</li> <li>• totale parenterale Ernährung</li> <li>• Beatmung</li> </ul>	
Carrieri et al. 2003 <sup>45</sup>	21 NICUs, prospektiv	2.160		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburtsgewicht</li> <li>• Respiratory distress syndrom</li> <li>• Offener Ductus arterious</li> <li>• Intraventriculäre Hämorrhagie</li> <li>• Beatmung</li> </ul>

Pessoa-Silva et al. 2002 <sup>47</sup>	prospektiv	1.019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beatmung</li> <li>• Arterieller Zugang</li> <li>• Bluttransfusion</li> <li>• Parenterale Ernährung</li> <li>• <b>Peripherer Katheter &gt; 5 Tage</b></li> <li>• Antibiotikagabe &gt; 10 Tage</li> </ul>	
Brodie et al. 2000 <sup>9</sup>	6 NICUs, prospektiv	1.354		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburtsgewicht</li> <li>• Broviac-Katheter</li> <li>• Totale parenterale Ernährung</li> <li>• Bestimmte NICU</li> <li>• <b>PVK nicht</b></li> </ul>
Fanaroff et al. 1998 <sup>3</sup>	8 NICUs, prospektiv	2.416		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Geburtsgewicht</li> <li>• Gestationsalter</li> <li>• Basis-Serum IgG-Titer</li> </ul>
Moro et al. 1996 <sup>52</sup>	49 NICUs prospektiv	8.263		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburtsgewicht</li> <li>• Zuverlegte Kinder</li> <li>• Offener Ductus arteriosus</li> <li>• Nasensonde &gt; 5 Tage</li> <li>• Intubation &gt; 5 Tage</li> <li>• Umbilicalkatheter &gt; 5Tage</li> <li>• Parenterale Ernährung</li> <li>• Aufenthaltsdauer &gt; 20 Tage</li> </ul>
Beck-Sague et al. 1994 <sup>64</sup>	prospektiv	376	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Katheter überhaupt (RR= 9,7)</li> <li>• <b>PVK (RR= 3,1)</b></li> <li>• Broviac (RR= 2,5)</li> <li>• Umbilicalkatheter (RR=. 2,5)</li> </ul>	
<b>Diese Studie</b>	<b>22 NICUs, prospektiv, Surveillance-System</b>	<b>1.908</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ZVK (OR=3,66)</b></li> <li>• <b>PVK (OR= 3,49)</b></li> <li>• <b>Zentrum</b></li> <li>• <b>Geburtsgewicht</b></li> <li>• <b>Gestationsalter</b></li> <li>• <b>Beatmung am 1. NICU-Tag</b></li> </ul>

Tabelle 17: Risikofaktoren zum Auftreten der Katheter-assoziierten Sepsis bei neonatologischen Intensivpatienten

Studie	Design	Anzahl Neonaten	Univariate Analyse	Multivariate Analyse
Couto et al. 2006 <sup>37</sup>	prospektiv	1.051	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beatmung</li> <li>• Geburtsgewicht</li> <li>• Gestationsalter</li> </ul>	
Reiter et al. 2005 <sup>55</sup>	2 NICUs, prospektiv	300		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anzahl der peripheren Katheter</b></li> <li>• Gestationsalter</li> <li>• Parenterale Ernährung</li> </ul>
Chien et al. 2002 <sup>49</sup>	17 NICUs, prospektiv			<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZVK-Anwendung</li> <li>• Gestationsalter</li> <li>• Hausgeburt</li> <li>• SNAP II</li> </ul>
Stoll et al. 2002 <sup>8</sup>	NICUs of the National Research Network, prospektiv	6.215		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestationsalter</li> <li>• Zentrum</li> <li>• Peripherer Arterienkatheter</li> <li>• Chirurgisch gelegter ZVK</li> <li>• Überernährung</li> <li>• Beatmungstage</li> </ul>
Mahieu et al. 2001 <sup>58</sup>	prospektiv	862 Katheter		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hub-Kolonisation</li> <li>• Kolonisation Insertionsstelle</li> <li>• Geburtsgewicht</li> <li>• Parenterale Ernährung</li> <li>• Katheterinsertion nach der ersten Lebenswoche</li> </ul>
Herruzo Cabrera et al. 1998 <sup>59</sup>	prospektiv	489 Katheter		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hautkolonisation</li> <li>• Antibiotikage</li> <li>• Lipidgabe</li> </ul>
Maas et al. 1998 <sup>4</sup>	prospektiv			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburtsgewicht</li> <li>• Gestationsalter</li> </ul>
<b>Diese Studie</b>	<b>prospektiv</b>	<b>1.908</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Geburtsgewicht</b></li> <li>• <b>Gestationsalter</b></li> <li>• <b>Neonatologische Abteilung</b></li> <li>• <b>ZVK am 1. Tag</b></li> <li>• <b>PVK am 1. Tag</b></li> <li>• <b>Tubus am 1. Tag</b></li> </ul>

Die Anwendung von Gefäßkathetern an sich kann nur in den Studien mit dem Endpunkt nosokomiale Sepsis als Risikofaktor identifiziert werden (Tabelle 16), in den Studien mit dem Endpunkt Katheter-assoziierte Sepsis kann sich nur die Art der Katheteranwendung (z.B. peripher, umbilikal, Anwendungsdauer etc.) als Risikofaktor ergeben (Tabelle 17). In der Studie von Brodie et al. 2000<sup>9</sup> wurde die Anwendung von Broviac-Kathetern als Risikofaktor ermittelt, die gleichzeitig mituntersuchten PVK waren nicht signifikant mit einem höheren Sepsisrisiko assoziiert. Bei Moro et al. 1996<sup>52</sup> war die Lage eines Umbilikalkatheters für mehr als 5 Tage ein Risikofaktor, und in der Studie von Stoll et al.<sup>8</sup> resultierten chirurgisch gelegte ZVK und periphere arterielle Katheter als Risikofaktor. In der Studie von Reiter et al.<sup>55</sup> war die Anzahl der peripheren Katheter ein Risikofaktor und bei Chien et al.<sup>49</sup> die ZVK-Anwendung im Vergleich zu anderen Kathetern. Letztlich ist die oben genannte Identifizierung von parenteraler Ernährung als Risikofaktor in 7 Studien indirekt auch gleichzusetzen mit der ZVK-Anwendung.

Somit ist es nicht verwunderlich, dass auch in dieser Studie die Anwendung von Gefäßkathetern ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung der nosokomialen Sepsis war. Betrachtet man die Ergebnisse der multivariaten Analyse, die auch berücksichtigt, dass die Kinder mit ZVK-Anwendung in der Regel ein geringeres Geburtsgewicht haben und ein geringeres Gestationsalter sowie weitere Risikofaktoren, so unterscheidet sich das Risiko der ZVK- und PVK-assoziierten Sepsis nicht wesentlich, die Hazard-Ratio betragen 3,9 bzw. 3,7.

Dieses Ergebnis wird aber beispielsweise auch durch eine Studie von Cronin et al.<sup>68</sup> aus dem Jahre 1990 unterstützt. Er konnte zeigen, dass die Katheter-Kolonisation der neonatologischen Patienten bei PVC 13% und bei Umbilikalkathetern 14% betrug, also sich kaum unterschied.

Fünf Risikofaktorenanalysen benutzen gepoolte Daten aus verschiedenen NICUs, in zwei von ihnen sind ein bzw. mehrere Zentren mit einem signifikant höheren Risiko assoziiert. Das ist auch ein wichtiges Ergebnis dieser Arbeit, dass in manchen neonatologischen Intensivstationen ein signifikant höheres Risiko für Sepsis bestand als in anderen. Dieses Resultat unterstützt ebenfalls die Bedeutung der Gefäßkatheter bei der Infektionsentstehung, denn durch die multivariate Analyse können die Unterschiede zwischen den Patienten durch Adjustierung nach

Geburtsgewicht bzw. Gestationsalter relativ gut berücksichtigt werden, nicht aber die Variabilität im Umgang mit Kathetern in verschiedenen Einrichtungen.

## **5.4. Limitationen der Studie**

### **5.4.1. Die Definition für die nosokomiale Sepsis**

Bei der Bestimmung des nosokomialen Sepsisrisikos auf verschiedenen neonatologischen Intensivstationen ist von großer Bedeutung, dass einheitliche Definitionen für die Sepsis konsistent angewendet werden. Viele Autoren der oben genannten Studien unterscheiden die „early“ von der „late onset“ Sepsis<sup>3, 7, 8, 19, 41, 42, 48, 51, 53, 69</sup> und setzen die „late onset Sepsis“ mit der nosokomialen Sepsis gleich. Dabei fällt auf, dass teilweise eine 72-Stunden-Grenze zum Unterscheiden dieser beiden Sepsis-Typen benutzt wird<sup>2, 10, 43, 45</sup>, teilweise aber auch ein Sieben-Tage Intervall nach Geburt<sup>41</sup>.

Wenn man die Daten von verschiedenen Zentren vergleichen oder „poolen“ möchte, müssen einheitliche Definitionen bei der Surveillance angewendet werden, um die Qualitätssicherung zu garantieren. Die Centers for Disease Control<sup>70</sup> haben bereits vor vielen Jahren Surveillance-Definitionen für die Sepsis für die Altersgruppen der Kinder unter 1 Jahr herausgegeben, und danach erfassen regelmäßig viele amerikanische neonatologische Intensivstationen ihre nosokomialen Infektionen<sup>56</sup>. Europäische Kollegen halten diese Definitionen aber für ungeeignet, wenn sie bei neonatologischen Intensivpatienten angewendet werden sollen<sup>33, 40</sup> und haben Vorschläge für spezifische Definitionen gemacht.

In den am NEO-KISS beteiligten neonatologischen Intensivstationen werden die Definitionen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems angewendet (Protokoll: [www.nrz-hygiene.de](http://www.nrz-hygiene.de)). Alle neuen Teilnehmer am Surveillance-System erhalten eine Schulung zum Umgang mit diesen Definitionen sowie jährliche Wiederauffrischungen, so dass die Vergleichbarkeit zwischen den Zentren durch die einheitliche Anwendung der Definitionen weitgehend gegeben sein müsste.



#### **5.4.2. Statistische Methoden**

Die Cox-Regression wurde als multivariates Analyseverfahren gewählt, weil sie einerseits die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses (time to event) berücksichtigt (wie es die Kaplan-Meier Methode in univariaten Analysen mit kategorialen Variablen kann), andererseits den Einfluss mehrerer (auch nicht kategorialer) Kovariaten gleichzeitig auf das Ereignis analysieren kann, was mit der Kaplan Meier Methode nicht möglich ist. Die Kaplan-Meier Methode ist auf eine kategoriale Kovariate beschränkt.

Der Vorteil der Cox-Regression gegenüber der oft verwendeten logistischen Regression besteht darin, dass in der Analyse das Ereignis „Infektion“ in Gegenwart von zensierten Fällen (Patienten ohne Infektion) unter Berücksichtigung der Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses bzw. bis zum Beobachtungsende (Patienten ohne Infektion), statistisch korrekt analysiert wird.

Ein weiterer Vorzug des Cox-Modells ist, dass es erlaubt, auch die Einflüsse zeitveränderlicher Kovariaten in das Modell einzubeziehen. Damit sind erklärende Variablen gemeint, deren Werte sich im Zeitverlauf ändern. Ein Beispiel wäre das Vorhandensein eines Gefäßkatheters an einem beliebigen Tag ( $t-n$ ) des Aufenthaltes als Einfluss auf die nachfolgende Infektion am Tag  $t$ .

#### **5.5. Schlussfolgerungen**

Die Studie hat gezeigt, dass sowohl zentrale als auch periphere Gefäßkatheter signifikante Risikofaktoren für die Entstehung der nosokomialen Sepsis bei neonatologischen Intensivpatienten sind. Deshalb ist es vor allem wichtig, die Indikation für die Anwendung der Gefäßkatheter streng zu stellen, sie unter den bestmöglichen Bedingungen zu legen und auch bei der weiteren Persistenz des Katheters auf die Einhaltung aller möglichen Präventionsmaßnahmen zu achten<sup>71, 72, 73</sup>.

Die Untersuchungsergebnisse machen deutlich, dass nicht nur zentrale Gefäßkatheter ein hohes Infektionsrisiko mit sich bringen, auch bei peripheren Gefäßkathetern steigt das Risiko einer nosokomialen Sepsis wie bei den zentralen um den circa dreifachen Wert. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass bei der Anlage von PVK geringere Hygienestandards angewandt werden als bei der Anlage

von ZVK. Es ist somit nicht auszuschließen, dass diese Angleichung des Sepsisrisikos von ZVK und PVK auch hierdurch mit bedingt ist. Evtuell könnte die Befolgung der Standards bei der PVK-Anlage, wie sie für die ZVK-Anlage üblich sind, das Sepsisrisiko bei Anwendung von PVK reduzieren.

Die signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zentren - auch nach Adjustierung nach Geburtsgewicht und Gestationsalter - weisen darauf hin, dass wahrscheinlich insbesondere in einzelnen Zentren ein gewisses Präventionspotential existiert. Es ist wichtig, dass diese Zentren ihre Problemsituation durch Surveillance-Maßnahmen erkennen und entsprechende Interventionsmaßnahmen einleiten.

## 6. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Neonatologische Intensivpatienten der Geburtsgewichtsklasse unter 1.500g haben ein hohes Risiko, eine nosokomiale Sepsis zu erwerben, und es ist bekannt, dass Gefäßkatheter in besonderem Maße zur Entstehung einer solchen Infektion beitragen können. Allerdings existieren bisher wenige Untersuchungen, die versucht haben, das Infektionsrisiko im Zusammenhang mit der Anwendung von peripheren Venenkathetern (PVK) und zentralen Gefäßkathetern (ZVK) vergleichend in dieser Patientengruppe zu untersuchen.

**Zielstellung:** Im Rahmen dieser Untersuchung sollten folgende zwei Fragen beantwortet werden: (1) Im Zusammenhang mit welchem Gefäßkatheter treten die Sepsisfälle früher auf? (2) Wie unterscheidet sich das Sepsisrisiko bei Anwendung von ZVK und PVK?

**Methode:** Zur Beantwortung der Fragen wurde zu den an der Komponente „NEO-KISS“ des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems beteiligten neonatologischen Abteilungen Kontakt aufgenommen, und es wurde nachgefragt, in welchem Maße sie in der Lage sind, aufgrund ihrer Surveillance-Aufzeichnungen eine lückenlose Dokumentation zur zeitlichen Abfolge der Gefäßkatheter-Anwendung und dem Auftreten von Infektionen zu liefern. Diese Daten wurden dann mit einer Eingabemaske erfasst und statistisch ausgewertet. Dabei wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt, um die Zeit der Infektionsfreiheit bei Patienten mit PVK-, ZVK- und kombinierter Anwendung zu bestimmen. Außerdem erfolgte eine Cox-Regressionsanalyse, um die Risikofaktoren für das Auftreten der nosokomialen Sepsis zu ermitteln.

**Ergebnisse:** Insgesamt konnten Daten von 1.908 neonatologischen Intensivpatienten der Geburtsgewichtsklasse < 1.500g aus 22 neonatologischen Abteilungen des Zeitraumes Januar 2000 bis Juni 2004 in die Analyse einbezogen werden. 378 Patienten hatten nur ZVK-Tage, 675 Patienten hatten ZVK- und PVK-Tage und 768 Patienten hatten nur PVK-Tage. Bei 87 Patienten wurde kein Gefäßkatheter angewendet. Von insgesamt 417 beobachteten nosokomialen Sepsisfällen (Inzidenz 21,9 %) waren 309 Gefäßkatheter-assoziiert. Die ZVK-assoziierte Sepsisrate betrug 11,4 und die PVK-assoziierte Sepsisrate 8,7 pro 1000 Gefäßkatheter-Tage. PVK-assoziierte Sepsisfälle traten signifikant früher auf als

ZVK-assozierte. Insgesamt existiert aber nach den Ergebnissen der Kaplan-Meier-Analyse ein signifikant höheres Risiko, während der ZVK-Anwendungen eine Sepsis zu bekommen, insbesondere bei den Patienten der Geburtsgewichtsklasse 500 bis 999g. Unter Berücksichtigung weiterer Variablen als mögliche Risikofaktoren in der multivariablen Analyse ist das Infektionsrisiko bei PVK- und ZVK-Anwendung allerdings weitgehend identisch (Hazard Ratio 3,7 und 3,9). Weitere signifikante Risikofaktoren waren Geburtsgewicht, Gestationsalter, ZVK-Anwendung am ersten Tag und die jeweilige Abteilung.

**Schlussfolgerungen:** Aufgrund des signifikanten Sepsisrisikos bei ZVK- und PVK-Anwendung ist es vor allem wichtig, die Indikation für die Anwendung der Gefäßkatheter insgesamt streng zu stellen und alle Präventionsmaßnahmen zu beachten. Die signifikanten Unterschiede zwischen den Abteilungen weisen darauf hin, dass abteilungsspezifische Charakteristika beim Umgang mit Gefäßkathetern, wie z.B. Hygienestandards bei der Anlage und Pflege eine Rolle spielen und in einzelnen Zentren noch ein Präventionspotential existiert. Das vermutete höhere Sepsisrisiko bei ZVK-Anwendungen im Vergleich zu PVK zeigte sich nach Adjustierung auf weitere Risikofaktoren nicht. Somit ist der wesentliche Faktor zur Vermeidung einer Sepsis die kritische Indikationsstellung und weniger die Auswahl der Katheter bzw. der Verzicht auf ZVK zu Gunsten eines PVK.

## 7. Literatur

1. Stevenson D, Wright L, Lemons J. Very low birth weight outcomes of the national institute of child health and human development research network. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1632-1639.
2. Khadilkar V, Tudehope D, Fraser S. A prospective study of nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. *J Paediatr Child Health* 1995;31:387-391.
3. Fanaroff A, Korones S, Wright L, Verter J, Poland R, Bauer C, et al. Incidence, presenting features, risk factors, and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:593-598.
4. Maas A, Flament P, Pardou A, Deplano A, Dramaix M, Struelens M. Central venous catheter-related bacteraemia in critically ill neonates: risk factors and impact of a prevention program. *J Hosp Infect* 1998;40:211-224.
5. Schiff D, Stonestreet B. Central venous catheters in low birth weight infants: incidence of related complications. *J Perinatol* 1993;13:153-158.
6. Bishop-Kurylo D. The clinical experience of continuous quality improvement in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Neonatal Nurs.* 1998;15:15-28.
7. Stoll B, Gordon T, Korones S, Shankaran S, Tyson J, Bauer C, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the national institute of child health and human development neonatal research network. *J Pediatr* 1996;129:63-71.
8. Stoll B, Hansen N, Fanaroff A, Wright L, Carlo W, Ehrenkranz R, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2002;110:285-291.
9. Brodie S, Sands K, Gray J, Parker R, Goldman D, Davis R, et al. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(1):56-65.
10. Makhoul I, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in israel: a national survey. *Pediatrics* 2002;109:34-39.
11. Lopez Sastre J, Coto C, Fernandez C, dHC G. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the "grupo de hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2002;30:149-157.
12. Gaynes R, Edwards J, Jarvis W. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the united states.national nosocomial surveillance system. *Pediatrics* 1996;98:357-361.
13. Brodie S, Sands K, Gray J. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:56-65.
14. Avila-Figueroa C, Goldmann D, Richardson D. Intravenous lipid emulsions are the major determinant of coagulase-negative staphylococcal bacteremia in very low birth weight newborns. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1998;17:10-17.
15. Benjamin Jr D, Miller W, Grarges H. Bacteremia, central catheters, and neonates: when to pull the line. *Pediatrics* 2001;107:1272-1276.
16. Huebner J, Goldmann D. Coagulase-negative staphylococci: role as pathogens. *Ann Rev Med* 1999;50:223-36.
17. Fleer A, Verhoef J, Pascual Hernandez A. Coagulase-negative staphylococci as nosocomial pathogens in neonates. The role of host defense, artificial devices, and bacterial hydrophobicity. *Am J Med* 1986;30:161-165.

18. Martin M, Pfaller M, Wenzel R. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1989;110:9-16.
19. Baltimore R. Neonatal Nosocomial Infection. *Seminars in Perinatology* 1998;22:25-32.
20. Freeman J, Goldman D, Smith N. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 1990;323:301-308.
21. Linares J, Sitges-Serra A, Garau J. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Micro* 1985;21:357-360.
22. Salzman M, Isenberg H, Shapiro J. A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates. *J Infect Dis* 1993;167:487-490.
23. Payne N, Carpenter J, Badger G, Horbar J, 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;114:348-355.
24. Mahieu L, Buitenweg N, Beztels P, De Dooy J. Additional hospital stay and charges due to hospital-acquired infections in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001;47:223-229.
25. Langmuir A. The surveillance of communicable diseases of national importance. *New Engl J Med* 1963;268:187-192.
26. Haley R, Culver D, White J. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;121:182-205.
27. Bloom B, Craddock A, Delmore P, Kurlinski J, Voelker M, Landfish N, et al. Reducing acquired infections in the NICU: observing and implementing meaningful differences in process between high and low acquired infection rate centers. *J Perinatol* 2003;23:489-92.
28. Kilbride H, Powers R, Wirtschafter D, Sheehan M, Charsha D, LaCorte M, et al. Evaluation and development of potentially better practices to prevent neonatal nosocomial bacteremia. *Pediatrics* 2003;111:504-518.
29. Aly H, Herson V, Duncan A, Herr J, Bender J, Patel K, et al. Is bloodstream infection preventable among premature infants? A tale of two cities. *Pediatrics* 2005;115:1513-1518.
30. Gaynes R, Martone W, Culver D, Emori T, Horan T, Banerjee S, et al. Comparison of rates of nosocomial infections in neonatal intensive care units in the united states. *Am J Med* 1991;91:192-196S.
31. Emori T, Culver D, Horan T, Jarvis W, White J, Olson D, et al. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control* 1991;19:19-35.
32. Anonym. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from january 1992 through june 2004, issued october 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-485.
33. Hentschel J, de Veer I, Gastmeier P, Ruden H, Obladen M. Neonatal nosocomial infection surveillance: incidences by site and a cluster of necrotizing enterocolitis. *Infection* 1999;27:234-238.
34. Nationales Referenzzentrum N. Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) NEO-KISS: Surveillance Protokoll Neonatologische Intensivpatienten, 2004.
35. Widmer A. Infektionen und Sepsis durch intravenöse Katheter. *Der Internist* 2005;46:643-651.

36. Flechter R, Flechter S, Wagner E. *Klinische Epidermiologie*. Wiesbaden: Ullstein Medical Verlagsgesellschaft mbH&Co, 1999.
37. Couto R, Pedrosa T, Tofani C, Pedrosa E. Risk factors for nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:571-575.
38. Urrea A, Pons O, Krauel V, Latorre O, Martin M, Campins M. Nosocomial infections in pediatric and neonatal intensive care units. *J Infect* 2006.
39. Molina-Cabrillana J, Santana-Reyes C, Hernandez J, Lopez I, Dorta E. Incidence of nosocomial infections at a neonatal intensive care unit: a six-year surveillance study. *Enferm Infecc Microbio Clin* 2006;24:307-312.
40. Zwet van der W, Kaiser A, Elburg van R, Berkhof J, Fetter W, Parlevliet G, et al. Nosocomial infections in a dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for specifically adapted for neonates. *J Hosp Infect* 2005:1-12.
41. Ronnestad A, Abrahamsen T, Medbo S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen P, et al. Late-Onset Septicemia in a norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics* 2005;115(3):269-276.
42. Bizzarro M, Raskind C, Baltimore R, Gallagher P. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale 1928-2003. *Pediatrics* 2005;116:595-602.
43. Haque K, Khan M, Kerry S, Stephenson J, Woods G. Pattern of culture-proven neonatal sepsis in a district general hospital in the United Kindom. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:759-764.
44. Wei S, Chiu H, Hung K, Wang J, Su B, Lin H, et al. Epidemiologic trends in nosocomial bacteremia in a neonatal intensive care unit. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:283-288.
45. Carrieri M, Stolfi I, Moro M, units ISGohaiinic. Intercenter variability and time of onset: two crucial issues in the analysis of risk factors for nosocomial sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:599-609.
46. Auriti C, Maccallini A, Di Liso G, CDi Ciommo V, Ronchetti M, Orzalesi M. Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive-care unit. *J Hosp Infect* 2003;53:25-30.
47. Pessoa-Silvia C, Miyasaki C, Almeida M, Kopelman B, Raggio R, Wey S. Neonatal late-onset bloodstream infection: attributable mortality, excess of length of stay and risk factors. *Eur J Epidemiol* 2002;17:715-720.
48. Galanakis E, Krallis N, Levidiotou S, Hotoura E, Andronikou S. Neonatal Bacteraemia: A population-based Study. *Scand J Infect Dis* 2002;34:598-601.
49. Chien L, Macnab Y, Aziz K, Andrews W, McMillan D, Lee S, et al. Variations in central venous catheter-related infection risks among Canadian neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:505-11.
50. Leroyer A, Bedu A, Lombrail P, Desplanques L, Diakite B, Bingen E, et al. Prolongation of hospital stay and extra costs due to hospital-acquired infection in a neonatal unit. *J Hosp Infect* 1997;35:37-45.
51. Isaacs D, Barfield D, Clothier T, Darlow B, Diplock R, Ehrlich J, et al. Late-onset infections of infants in neonatal units. *J Paediatr Child Health* 1996;32:158-161.
52. Moro M, De Toni A, Stolfi I, Carrieri M, Braga M, Zunin C. Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units. *J Paediatr* 1996;155:315-322.
53. Ferguson J, Gill A. Risk-stratified nosocomial infection surveillance in a neonatal intensive care unit: report on 24 months of surveillance. *J Paediatr Child Health* 1996;32:525-531.
54. Drews M, Ludwig A, Leititis J, Daschner F. Low birth weight and nosocomial infection of neonates in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 1995;30:65-72.

55. Reiter P, Novak K, Valuck R, Rodsenberg A, Fish D. Effect of a closed drug-delivery system on the incidence of nosocomial and catheter-related bloodstream infections in infant. *Epidemiol Infect* 2005;000:1-7.
56. NNIS rft. National nosocomial infections surveillance system report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control special article* 2004;32(8):470-485.
57. Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, Brady MT, Levine GL, Jarvis W. Nosokomial infection rates in US children#s hospitals neonatal and pediatric intensive care units. *AJIC* 2001;29(3):152-157.
58. Mahieu L, De Muynck A, Ieven M, De Dooy J, Goossens H, Van Reempts P. Risk factors for central vascular catheter-assoziated bloodstream infections among patients in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001;48:108-116.
59. Herruzo C, Diez S, Baylin L, Nadal D, Pena P, Garcia C. Septicaemia assoziated with central venous catheterization in a children's hospital. A multivariate study. *Med Clin (Barc)* 1998;111:687-691.
60. Garland J, Nelson D, Cheah T. Infectious complications during peripheral intravenous therapy with Teflon catheters: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;6:918-921.
61. Tully J, Griedland G, Baldini L. Complications of intravenous therapy with steel needles and Teflon catheters a comparative study. *Am J Med* 1981;70:702-706.
62. Tager I, Ginsberg M, Ellis S. An epidemiologic study of the risks associated with peripheral intravenous catheters. *Am J Epidemiol* 1983;118:839-851.
63. Maki D, Botticelli J, LeRoy M. Prospective study of replacing administration sets for intravenous therapy at 48 vs 72-hour intervals: 72 hours is a safe and cost effective. *JAMA* 1987;258:1777-1781.
64. Beck-Sague C, Azimi P, Fonseca S, Baltimore R, Powell D, Bland L, et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: result of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1110-1116.
65. Anonym. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Morbidity and mortality weekly report* 2002;51.
66. Anonym. Prävention Gefäßkatheter-assoziierter Infektionen. *Bundesgesundheitsblatt* 2002;45:907-924.
67. Makhoul I, Smolkin T, Hanna-Elias R, Kassis I, Tamir A, Sujov P. Predictors and empiric anti-microbial therapy of late-onset sepsis in the neonatal intensive care unit. *Harefuah* 2006;145:98-102.
68. Cronin W, Germanson T, Donowitz L. Intravascular catheter colonization and related bloodstream infection in critically ill neonates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:301-308.
69. Ronnestad A, Abrahamsen T, Medbo S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen P, et al. Septicemia in the first week of life in a norwegian national cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;115(3):262-268.
70. Garner J, Emori T, Horan T, Hughes J. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128-140.
71. Edwards W. Preventing nosocomial bloodstream infection in very low birth weight infants. *Semin Neonatal* 2002;7:325-333.
72. Horbar J. The vermont oxford network: evidence-based quality improvement for neonatology. *Pediatrics* 1999;1:350-359.
73. Horbar J, Plsek P, Leathy K. NIC/Q 2000: Establishing habits for improvement in neonatal intensive care units. *Pediatrics* 2003;111:397- 410.



## **Erklärung**

„Ich, Anne Gastmeier, erkläre, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Thema: „Gefäßkatheter als Risikofaktoren für die nosokomiale Sepsis bei neonatologischen Intensivpatienten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

**20.06.2007**

**Anne Gastmeier**

## **Danksagung**

Ich möchte allen danken, die mich bei der Durchführung der Studie und der Erstellung der Dissertationsschrift unterstützt haben.

Bei Herrn Professor Rüden möchte ich mich für die Überlassung des Themas und fachliche Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Studie, sowie für die wertvollen Anregungen bei der Fertigstellung der Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Christine Geffers, die mir in allen Phasen der Studie durch ihre umfassende fachliche Unterstützung eine wertvolle Hilfe war.

Herrn Frank Schwab danke ich für seine Geduld und seine Unterstützung bei allen Fragen zur Statistik während der Planung und Auswertung der Studie.

Frau Dr. Katrin Groneberg danke ich sehr für die Unterstützung der Datenerfassung aus den neonatologischen Abteilungen.

Außerdem möchte ich gerne allen weiteren Mitarbeitern des Neo-KISS-Teams für die Hilfe danken.

**Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.**