

Aus dem
CharitéCentrum für diagnostische und präventive Labormedizin
Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Direktorin: Prof. Dr. med. Petra Gastmeier

Habilitationsschrift

NEO-KISS - Surveillance und Epidemiologie nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen in Deutschland

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Hygiene und Umweltmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Christine Geffers
geboren in Braunschweig

Eingereicht: Dezember 2014
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich
1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. B. Resch
2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. U. Thome

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungen	3
1. Einleitung	4
1.1. Frühgeborene.....	4
1.2. Infektionsgefährdung	5
1.3. Surveillance nosokomialer Infektionen	5
1.4. Entwicklung eines nationalen Surveillance Systems für nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen.....	6
2. Eigene Arbeiten	10
2.1. Epidemiologie nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen - Ergebnisse aus dem nationalen Surveillance-System NEO-KISS.....	10
2.2. Prävention von nosokomialen Infektion	21
2.3. Risikofaktoren	30
2.3.1. Gefäßkatheter als Infektionsrisiko.....	30
2.3.2. Prozess- und Strukturfaktoren neonatologischer Abteilungen als Infektionsrisiko	41
2.4. Weiterentwicklung des Systems.....	51
3. Diskussion	61
4. Zusammenfassung	70
5. Literaturverzeichnis	72
Danksagung	77
Erklärung	78

Abkürzungen

CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i>
EPI	<i>Extremely Preterm Infants</i>
ELBW	<i>Extremely Low Birthweight Infants</i>
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GG	Geburtsgewicht
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IfSG	Infektionsschutzgesetz
INV	Invasive maschinelle Beatmung
ITS-KISS	KISS Modul für Intensivpatienten
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
LBW	<i>Low Birthweight Infants</i>
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NEO-KISS	KISS Modul für Frühgeborene
NHSN	<i>National Healthcare Safety Network</i>
NICU	Neonatologische Intensivstation
NNIS	<i>National Nosocomial Infection Surveillance</i>
OP-KISS	KISS Modul für operierte Patienten
OR	Odds Ratio
PI	<i>Preterm Infants</i>
PVK	Peripherer Gefäßkatheter
Q1	1.Quartil, 25%-Perzentile
Q3	3. Quartil, 75%-Perzentile
SENIC	<i>Study on the efficacy of nosocomial infection control</i>
SSW	Schwangerschaftswoche
VAP	<i>Ventilator associated pneumonia</i>
VLBW	<i>Very Low Birthweight Infants</i>
VPI	<i>Very Preterm Infants</i>
webKess	Internetplattform für das Datenmanagement in KISS
ZVK	Zentraler Gefäßkatheter

1. Einleitung

1.1. Frühgeborene

Reifgeborene Kinder kommen bei normal verlaufender Schwangerschaft zwischen der 37. und der 42. Schwangerschaftswoche (SSW) mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 3.500g zur Welt.

Frühgeborene werden über das Gestationsalter definiert. Bei der Geburt eines Säuglings vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche wird dies als Frühgeburt bezeichnet. Üblich ist folgende Unterscheidung von Frühgeborenen anhand des Gestationsalters:

- <37-32 SSW *Preterm Infants* (PI)
- 32-28 SSW *Very Preterm Infants* (VPI)
- ≤28 SSW *Extremly Preterm Infants* (EPI)

Eine gebräuchliche alternative Gruppierung von Neugeborenen basiert auf dem Geburtsgewicht (GG) und dient der Einordnung in Risikogruppen und dem klinischem Management:

- <2.500g *Low Birthweight Infants* (LBW)
5 – 15% der Lebendgeborenen
- <1.500g *Very Low Birthweight Infants* (VLBW)
0,8 – 1,5% aller Lebendgeborenen
- <1.000g *Extremly Low Birthweight Infants* (ELBW)
0,3 – 0,6% aller Lebendgeborenen

Unter allen Lebendgeborenen werden in Deutschland jährlich ca. 8.500 Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1.500g geboren. [1]

1.2. Infektionsgefährdung

Der Fortschritt in der medizinischen Versorgung von Frühgeborenen in den letzten Jahren hat die Überlebensraten in dieser speziellen Patientengruppe verbessert. [2] Frühgeborene sind durch eine Vielzahl von Komplikationen wie z.B. Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum), Hirnblutungen usw. gefährdet. Aufgrund ihrer Unreife des Immunsystems und der nicht voll ausgebildeten Integrität von Haut und Schleimhäuten, aber auch wegen der Invasivität der erforderlichen intensivmedizinischen Versorgung (Blutentnahmen, Versorgung mit Gefäßkathetern, Intubation, Absaugen der Atemwege, Anlage von Magensonden) gehören Frühgeborene zu den Patienten mit dem höchsten Risiko für nosokomiale Infektionen im Krankenhaus. [3, 4] Insbesondere Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1.500g sind gefährdet. [5, 6] Die Inzidenz nosokomialer Infektionen auf Neugeborenen-Intensivstationen beträgt 21%-30%. [7-9] Die Inzidenz ist dabei stark vom Geburtsgewicht (GG) der Kinder abhängig. Während die Inzidenz nosokomialer Infektionen in der Gruppe der Kinder mit einem GG von 1.000-1.499g 12% beträgt, erleiden 34% der Kinder in der GG-Klasse zwischen 500-999g und sogar 44% der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 500g mind. eine nosokomiale Infektion. [10] Zu den häufigsten und gravierendsten Infektionen zählt dabei die primäre Sepsis. [8, 11] Nosokomiale Infektionen erhöhen bei Frühgeborenen die Morbidität, Mortalität, die Aufenthaltsdauer und die Behandlungskosten. [7, 12-14] Auf Grundlage dieser Gefährdungssituation sind zahlreiche Präventionsstrategien in der Neonatologie etabliert. Ein wesentliches Element eines modernen Präventionsmanagements ist die Surveillance nosokomialer Infektionen. [15]

1.3. Surveillance nosokomialer Infektionen

Die Surveillance beschreibt die fortlaufende, systematische Erfassung, Analyse und Interpretation nosokomialer Infektionsraten die für das Planen, die Einführung und Evaluation von medizinischen Maßnahmen notwendig sind, einschließlich der Übermittlung dieser Informationen an diejenigen, die diese Information benötigen.

Für die Analyse und Bewertung eigener Infektionsraten ist das Vorhandensein von Referenzdaten essentiell. [16] Während in den USA ein solches Surveillance-System, das National Nosocomial Surveillance-System (NNIS; aktuell aufgegangen im NHSN) bereits seit längerem etabliert war und das Qualitätsmanagement in der Neonatologie mit der Neonatalerhebung grundsätzlich auch in Deutschland eine jahrzehntelange Tradition hat, existierte in Deutschland bis Mitte der 1990iger Jahre kein zu den USA vergleichbares System zur Surveillance von nosokomialen Infektionen bei Frühgeborenen. [17, 18]

1.4. Entwicklung eines nationalen Surveillance Systems für nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen

1996 begannen wir mit einigen interessierten Krankenhäusern ein Surveillance-System mit dem Namen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) für nosokomiale Infektionen in Deutschland aufzubauen. Die Surveillance wurde zunächst auf nosokomiale Infektionen bei Patienten auf Intensivstationen (ITS-KISS) und postoperative Wundinfektionen bei operierten Patienten nach bestimmten Indikatoreingriffen (OP-KISS) begrenzt. [19]

Parallel dazu wurde damit begonnen eine Surveillance-Methode für Patienten auf neonatologischen Intensivstationen (NICU) zu erproben. Hierfür wurde zunächst die Methodik des US-amerikanischen Surveillance-Systems (NNIS) übernommen. Da in den USA keine speziellen Definitionen für Neonaten existierten und die in den USA verwendeten Definitionen für Kinder von den Neonatologen in Deutschland für Frühgeborene als nicht ausreichend spezifisch angesehen wurden, mussten eigene Definitionen entwickelt und getestet werden. Diese neuen speziell für die Surveillance in Deutschland entwickelten Definitionen wurden zunächst auf 3 NICUs in einer Pilotphase erprobt. [20] Die Ergebnisse der Pilotphase flossen in die Festlegung der Methode für eine nationale Surveillance-Methode für Frühgeborene innerhalb des KISS Systems ein. Das deutsche Surveillance-System für die Surveillance nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen - NEO-KISS - startete mit 16 NICUs. Ende 1999 wurden die ersten

Daten von NEO-KISS ausgewertet. Diese Analyse der Daten einer größeren Zahl beteiligter Einrichtungen zeigte, dass die gewählte Form der Surveillance-Methode Mängel aufwies. Die Fortführung und angestrebte Weiterentwicklung von NEO-KISS machte eine erneute Umstellung der Methodik erforderlich. [6]

Folgende Festlegungen für die Methode des NEO-KISS wurden daraufhin getroffen:

- Beschränkung der Surveillance auf Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500g
- Beschränkung der Surveillance auf die primäre Sepsis, die Pneumonie als Indikatorinfektionen und die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) (Einschluss der NEC trotz unklarer infektiöser Ätiologie wegen des clusterartigen Auftretens und der Erkrankungsschwere)
- Verwendung der speziell entwickelten NEO-KISS Definitionen für nosokomiale Infektionen
- Wechsel von einer stationsbezogenen zu einer patientenbezogenen Surveillance-Methode
- Prinzip der kontinuierlichen Surveillance
- Aufzeichnung folgender individueller Risikofaktoren (sog. Devices) bei den Patienten
 - Zentrale Gefäßkatheter (ZVK)
 - Periphere Gefäßkatheter (PVK)
 - Invasive Beatmung (INV)
 - *Continuous positive airway pressure* (CPAP)
 - Ermittlung von Device-assoziierten Infektionsraten für den Vergleich von neonatologischen Abteilungen

Die Abbildung 1 zeigt die zeitliche Abfolge der Entwicklung von NEO-KISS.

Entwicklungsstufen von NEO-KISS Chronologie

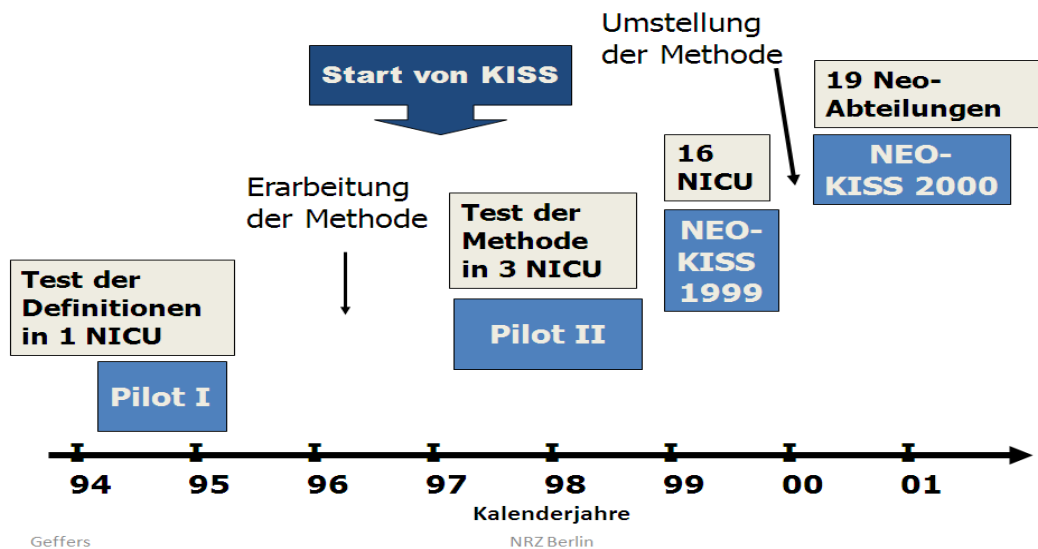


Abbildung 1 Entwicklungsstufen von NEO-KISS

Durch die Entwicklung von NEO-KISS sollte eine für Deutschland einheitliche Methode der Surveillance von nosokomialen Infektionen bei Frühgeborenen zur Verfügung gestellt werden. Das Protokoll mit der Beschreibung der Methode ist frei zugänglich. [21] Das Grundprinzip von NEO-KISS sieht eine freiwillige Teilnahme von neonatologischen Abteilungen vor. Die Teilnahme am KISS und die Verwendung der eigens hierfür entwickelten internetbasierten Plattform webKess für das Datenmanagement zwischen KISS-Zentrale und KISS-Teilnehmer sind für die Teilnehmer kostenlos. Voraussetzung zur Teilnahme am NEO-KISS ist jedoch der Besuch eines Einführungskurses, bei dem die Methodik und die Definitionen erläutert und die Anwendung der Definitionen an Kasuistiken trainiert werden.

Die in dieser Schrift zusammengefassten Arbeiten hatten zum Ziel die Epidemiologie nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen anhand der im NEO-KISS erhobenen Daten darzustellen, Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen zu identifizieren und den Präventionseffekt einer Beteiligung am NEO-KISS zu untersuchen. Darüber hinaus sollte eine mögliche Beeinflussung durch geänderte Rahmenbedingungen in Deutschland auf die NEO-KISS-Teilnehmerstruktur, die Referenzdaten und Auswirkung auf das Präventionspotential analysiert werden.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Epidemiologie nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen - Ergebnisse aus dem nationalen Surveillance-System NEO- KISS

Geffers C, Baerwolff S, Schwab F, Gastmeier P. Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. J Hosp Infect. 2008 Mar;68(3):214-21.

Im Jahr 2000 beteiligten sich 19 neonatologische Abteilungen am NEO-KISS. Sukzessive kamen in den darauf folgenden Jahren immer mehr Teilnehmer hinzu. Bis Dezember 2005 nahmen bereits 52 Abteilungen aus Deutschland freiwillig am NEO-KISS teil und übermittelten die Daten zu nosokomialen Infektionen.

In den teilnehmenden Abteilungen wurden Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1.500g in die Surveillance eingeschlossen. Prospektiv wurden die Daten jedes Frühgeborenen bis zum Ende der Surveillance aufgezeichnet. Die Surveillance wurde bei Entlassung/Verlegung, beim Erreichen eines Tagesgewichts von 1.800g oder beim Tod des Kindes beendet. Im Durchschnitt wurden pro Abteilung 52 Kinder pro Kalenderjahr eingeschlossen. Insgesamt konnten 8.677 VLBW mit 339.972 Patiententagen in die Arbeit eingeschlossen werden. 2.226 Kinder entwickelten insgesamt 2.832 nosokomiale Infektionen (Inzidenz 25,7% (Infizierte/100 Patienten), Inzidenzdichte 8,3 (Infektionen/1000 Patiententage)). Die Abbildung 2 zeigt die Verteilung der primären Sepsis, der Pneumonie und der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC).

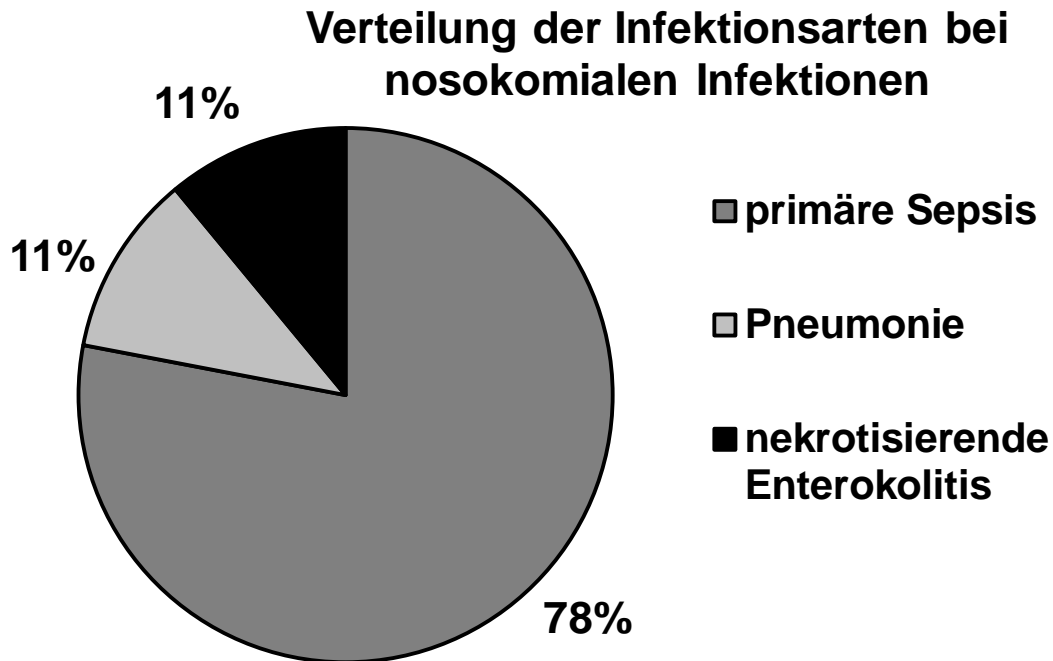


Abbildung 2 Verteilung (Anteile in %) der in NEO-KISS erfassten Infektionsarten bei Frühgeborenen

Die Auswertung der Daten zeigte zum ersten Mal die Häufigkeit nosokomialer Infektionen in dieser speziellen Patientengruppe in Deutschland auf Grundlage einer großen Zahl eingeschlossener Patienten aus unterschiedlichen Einrichtungen. Diese Daten aus NEO-KISS gehören zu den größten Datensätzen zu nosokomialen Infektionen bei Frühgeborenen weltweit. Die Daten erlauben Aussagen zur Verteilung von nosokomialen Infektionsarten, deren Erreger, Infektionshäufigkeiten in einzelnen Geburtsgewichtsgruppen und Infektionshäufigkeiten in Abhängigkeit von der Anwendung von ZVK, PVK, INV und CPAP.

Pro 1.000 Anwendungstage mit PVK entwickelten sich weniger Infektionen als bei der Anwendung von ZVK und pro 1.000 Tage mit CPAP entwickelten sich weniger Pneumonien im Vergleich zu den Tagen mit invasiver Beatmung. Allerdings kann hieraus nicht per se ein niedrigeres Infektionsrisiko in Bezug auf den PVK bzw. CPAP abgeleitet werden, da diese Art der Auswertung andere mögliche Einflussfaktoren nicht berücksichtigte.

Die Daten des NEO-KISS fungieren als Referenzdaten für Deutschland. Die Häufigkeit der Infektionen im internationalen Vergleich zeigte unterschiedliche Ergebnisse. Während die Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis gesamt und der beatmungsassoziierten Pneumonie in der GG-Klasse unter 1.000g im Vergleich zu den Daten aus Nordamerika niedriger waren, wurden in NEO-KISS für die ZVK-assoziierte Sepsis höhere Infektionsraten als in anderen Untersuchungen ermittelt. [8, 22-24]

Geffers C, Baerwolff S, Schwab F, Gastmeier P. Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. J Hosp Infect. 2008 Mar;68(3):214-21.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2008.01.016>

2.2. Prävention von nosokomialen Infektion

Schwab F, Geffers C, Bärwolff S, Rüden H, Gastmeier P. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. J Hosp Infect. 2007 Apr;65(4):319-25.

Die Durchführung einer Surveillance ist in den beteiligten Abteilungen ein elementarer Bestandteil des Qualitätsmanagements in der Hygiene. Ob dieses Ziel, die Reduktion nosokomialer Infektionen, während der Beteiligung am NEO-KISS erreicht werden kann, sollte untersucht werden.

Die Daten von 24 Abteilungen mit 3.856 Frühgeborenen konnten in die Analyse eingeschlossen werden. Verglichen wurde der Verlauf der Infektionsraten in den Abteilungen im jeweils ersten Jahr der Teilnahme am NEO-KISS mit den beiden darauf folgenden Teilnahmejahren. Im dritten Teilnahmejahr konnte eine Veränderung zur Ausgangssituation (bei Einstieg in das System) von minus 23% (RR 0,77; p=0,045) bei den Infektionen insgesamt festgestellt werden. Während sich bei den Pneumonien keine signifikanter Reduktion zeigte, lag der Präventionserfolg bei der primären Sepsis bei -25%. Dieser Präventionseffekt konnte bei Adjustierung auf weitere mögliche Einflussfaktoren in einer multivariaten Analyse bestätigt werden. Es konnte aber auch festgestellt werden, dass sich der Rückgang von Infektionen nicht gleichförmig in allen Abteilungen vollzieht. Die Entwicklung der Infektionsraten ist vielmehr auch abhängig von der Ausgangssituation der Abteilungen. Insbesondere in den Abteilungen, in denen bei Einstieg in die Surveillance in NEO-KISS höhere Infektionsraten vorlagen (>Q3), sind in der Lage, die Infektionen in den Folgejahren zu reduzieren (Abbildung 3).

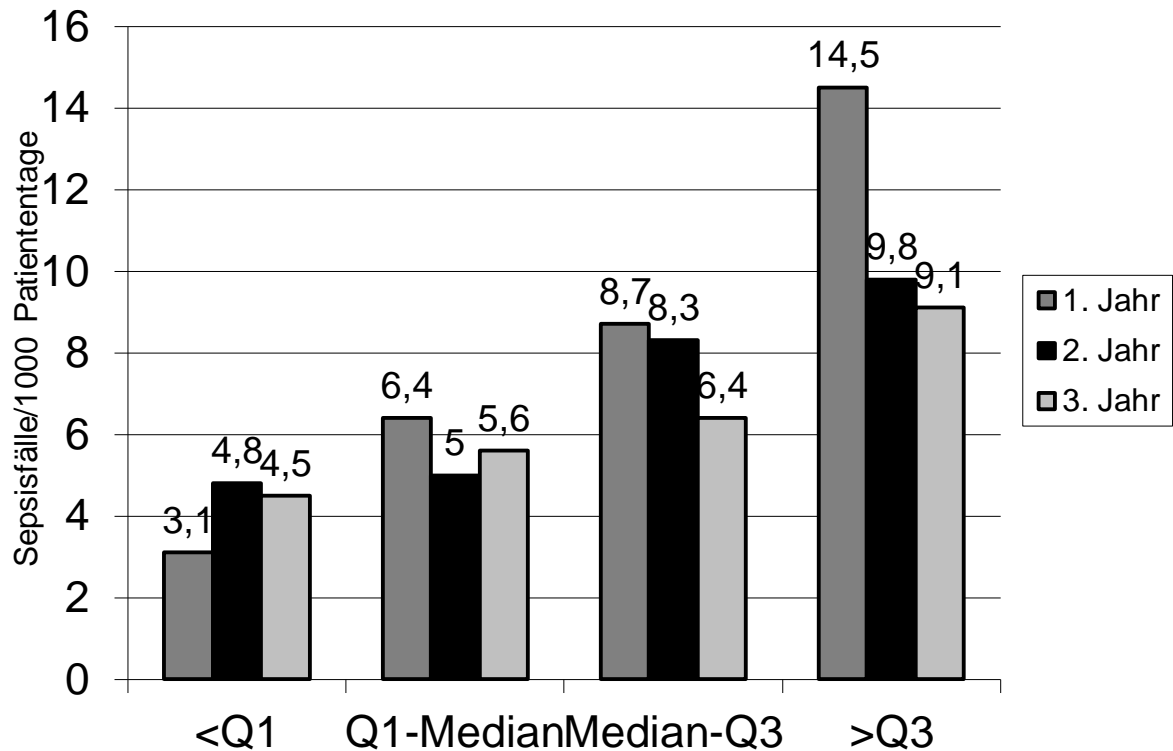


Abbildung 3 Entwicklung der Sepsis-Inzidenzdichte (Sepsisfälle pro 1.000 Patiententage) von NEO-KISS-Teilnehmern nach Start der Surveillance in Abhängigkeit von der Ausgangs-Infektionsrate (Q1=25%-Perzentile, Q3=75%-Perzentile)

Dies lässt zweierlei Interpretation zu

1. Abteilungen mit niedriger Ausgangsinfektionsrate sehen wenig oder keine Notwendigkeit für Veränderungen bei den bisherigen Maßnahmen. Verbesserungen bei der Infektionsprävention sind daher auch kaum zu erwarten
2. Abteilungen mit niedriger Ausgangsinfektionsrate betreiben bereits ein Infektionspräventionsmanagement auf hohem Niveau. Verstöße gegen Hygieneregeln sind selten. Eine weitere Verbesserung ist schwierig und wäre nur mit vergleichsweise hohen Anstrengungen zu erreichen.

Schwab F, Geffers C, Bärwolff S, Rüden H, Gastmeier P. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. J Hosp Infect. 2007 Apr;65(4):319-25.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2006.12.020>

2.3. Risikofaktoren

2.3.1. Gefäßkatheter als Infektionsrisiko

Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, Groneberg K, Rüden H, Gastmeier P. Use of central venous catheter and peripheral venous catheter as risk factors for nosocomial bloodstream infection in very-low-birth-weight infants. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010 Apr;31(4):395-401.

In den USA wird im dortigen Surveillance-System auf die Aufzeichnung von peripheren Verweilkanülen (PVK) als Risikofaktor für eine Sepsis bei Frühgeborenen verzichtet. Es wird dort nur der zentrale Venenkatheter (ZVK) als Risiko dokumentiert und die primäre Sepsis wird auf die ZVK-Anwendung, nicht aber auf PVK standardisiert. Bereits bei der Konzeption von NEO-KISS entschieden wir uns davon abzuweichen und neben dem ZVK ergänzend auch den PVK als möglichen Risikofaktor für eine primäre Sepsis aufzuzeichnen und auch spezielle Infektionsraten für die PVK-assoziierte Sepsis zu ermitteln. Da im US-amerikanischen, wie auch im deutschen Surveillance-System die Art der Aufzeichnung keine Aussagen zur tatsächlichen Assoziation von Gefäßkatheter-Anwendung und nachfolgender Infektion zulässt, blieb unklar, welchen Einfluss die Arten von Gefäßkathetern auf die Entwicklung einer Sepsis beim Frühgeborenen haben. Wir analysierten daher die Daten von 22 neonatologischen Abteilungen aus dem Jahr 2003, die in der Lage waren, zusätzlich zur im NEO-KISS geforderten Dokumentation, auch ihre täglichen Aufzeichnungen zu Gefäßkatheter-Anwendungen zur Verfügung zu stellen.

Für jeden Patiententag lag die Information vor, ob am jeweiligen Tag

- kein Gefäßkatheter lag,
- ein peripherer Gefäßkatheter (=PVK) aber kein ZVK lag
- ein zentraler Gefäßkatheter (=ZVK, alle Formen des ZVK ohne Differenzierung) bei gleichzeitigem Vorhandensein oder bei Abwesenheit eines PVK lag

Patientencharakteristik wie Aufnahmezeitpunkt, Gewicht bei Geburt, Gestationsalter, Art der Geburt (vaginal, Kaiserschnitt), Geschlecht, Mehrlingsgeburt, Beatmung, Antibiotika, Aufenthaltsdauer wurden aufgezeichnet. Zusätzlich wurde dokumentiert ob der Patient verstorben ist.

Für 2.126 Frühgeborene unter 1.500g Geburtsgewicht konnten die Daten von 77.964 Patiententagen mit täglicher Dokumentation über das Vorhandensein eines PVK und/oder ZVK und der Entwicklung einer Sepsis ausgewertet werden. Insgesamt 261 (12,3%) der Frühgeborenen entwickelten eine nosokomiale laborbestätigte Sepsis. Die Abbildung 4 zeigt die Anwendungshäufigkeit der PVK und ZVK (PVK- bzw. ZVK-Tage/100 Patiententage), sowie die Inzidenz der Sepsis (Sepsis/100 Patienten) in verschiedenen Geburtsgewichtsklassen.

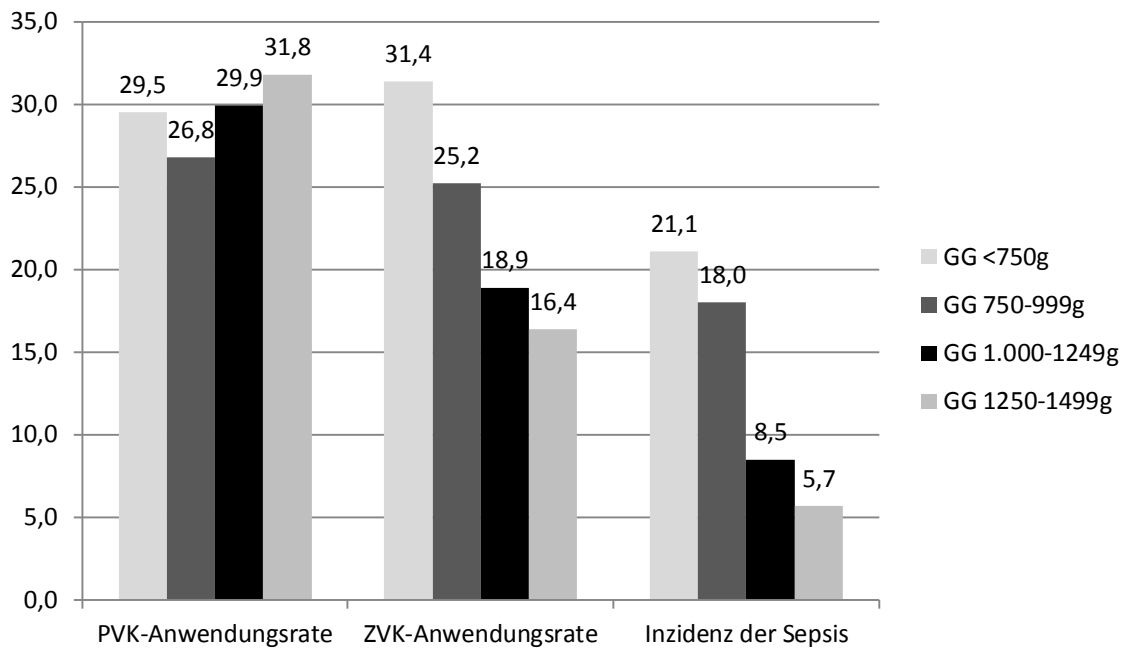


Abbildung 4 Gefäßkatheter-Anwendungsrate (Gefäßkathetertage pro 100 Patiententage) und Inzidenz der Sepsis (Sepsisfälle pro 100 Patienten) stratifiziert nach Geburtsgewicht (GG)

Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges von Gefäßkatheter-Anwendung und Sepsis unter Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren wurde eine multivariate Cox-Regression durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, dass nicht nur ein Tag mit liegendem ZVK das Risiko für eine Sepsis in den darauffolgenden zwei Tagen deutlich erhöht (Hazard Ratio HR 6,18), sondern bei liegendem PVK das Sepsisrisiko ebenfalls um fast den gleichen Faktor erhöht ist (HR 5,97) und somit kaum ein Unterschied bezüglich des Sepsisrisikos zwischen ZVK und PVK existiert. Die gefundene Gleichwertigkeit zwischen ZVK und PVK bezüglich des Risikos einer nachfolgenden Sepsis, könnte auf ein tatsächlich gleichwertiges Risiko durch beide Gefäßkathetertypen zurückgehen, es könnte jedoch auch sein, dass die Unterschiede beim Umgang mit beiden Gefäßkatheterarten ein eigentlich existierendes unterschiedliches Risiko ausgleichen. Befragungen unter den NEO-KISS Teilnehmern zeigten unterschiedliche Maßnahmen bei der Anlage und der Pflege der beiden Gefäßkathetertypen mit strengeren Hygieneregeln beim Umgang mit einem ZVK. So bleibt daher offen, ob bei Einhaltung der gleichen Präventionsmaßnahmen für PVK, wie sie auch für ZVK gelten, die gefundene

Gleichwertigkeit beim Sepsisrisiko zwischen ZVK und PVK Bestand hätte. Die Untersuchung bestätigte darüber hinaus den vermuteten relevanten Einfluss eines PVK auf das Sepsisrisiko, weshalb in NEO-KISS auch weiterhin an der Surveillance-Methode der Aufzeichnung von PVK und der Berechnung von PVK-assoziierten Sepsisraten festgehalten wird.

Ein weiteres Ergebnis der Untersuchung war, dass auch die einzelnen neonatologischen Abteilungen einen unabhängigen Einfluss auf das Sepsisrisiko der Frühgeborenen ausübten. Dies ließ vermuten, dass unterschiedliche Prozess- bzw. Strukturvariablen in den einzelnen Abteilungen existieren, die diese unterschiedlichen Infektionsrisiken erklären konnten. Diese Variablen sollten nachfolgend in einer weiteren Untersuchung identifiziert werden.

Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, Groneberg K, Rden H, Gastmeier P. Use of central venous catheter and peripheral venous catheter as risk factors for nosocomial bloodstream infection in very-low-birth-weight infants. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010 Apr;31(4):395-401.

<http://dx.doi.org/10.1086/651303>

2.3.2. Prozess- und Strukturfaktoren neonatologischer Abteilungen als Infektionsrisiko

Leistner R, Thürnagel S, Schwab F, Piening B, Gastmeier P, Geffers C. The impact of staffing on central venous catheter-associated bloodstream infections in preterm neonates - results of nation-wide cohort study in Germany. Antimicrob Resist Infect Control. 2013 Apr 4;2(1):11.

Nachdem sich in der vorangegangenen Analyse gezeigt hatte, dass die individuelle neonatologische Abteilung, in der ein Frühgeborenes behandelt wird, einen Einfluss auf das Infektionsrisiko eines einzelnen Kindes hat, sollten durch eine weiterführende Untersuchung verschiedene Prozess- und Strukturparameter von neonatologischen Abteilungen auf Ihre mögliche Rolle als Risikofaktor hin untersucht werden. [25] Insbesondere der Einfluss der Personalausstattung einer Abteilung und die Erfahrung einer Abteilung bei der Versorgung Frühgeborener, ermittelt anhand der Anzahl behandelter Frühgeborener der Abteilung pro Jahr, sollte mit einbezogen werden. Hintergrund hierfür war auch die anhaltende Diskussion zur Notwendigkeit von Mindestmengenfestlegungen bei der Behandlung Frühgeborener in Deutschland und Hinweise aus der Literatur über den Einfluss von Personalausstattung und Infektionen. [26-28] Dafür mussten Daten zur Struktur der neonatologischen Abteilung und Informationen zum hygienischen Management bei der Versorgung der Kinder auf Abteilungsebene erhoben werden. Mittels zweier fragebogengestützter Umfragen unter den NEO-KISS Teilnehmern, wurden hierzu die abteilungsspezifischen Parameter ermittelt. Als Parameter der Struktur wurden u.a. folgende Angaben erhoben:

- Größe und Ausstattung der neonatologischen Einrichtung (Anzahl der Stationen, Betten und Intensivtherapieplätze, Versorgungsstufe der Abteilung, Existenz eines eigenen Labors)
- Patienten der Neonatologie (Anzahl der behandelten und der in der Abteilung geborenen Patienten, Anzahl der Patienten <1.500g)

- Personal (Besetzungsschlüssel, feste Personalzuordnung Tag/Nacht)
- Umsetzung der Infektionserfassung
- Kommunikation (Übergabevisiten, Fallkonferenzen, mikrobiologische/infektiologische Visiten)
- Mikrobiologisches Screening (Existenz von routinemäßigen Screenings mit Angabe des Zeitpunkts und Art der Patienten)
- Existenz von Leitlinien, Standards und Einweisungen
- Angebote zur Weiterbildung Hygiene
- Auswertung und Intervention (Vorstellung der Infektionsraten (Anlass, Person, Teilnehmer), Interventionen aufgrund von Surveillance-Daten, Veränderungen auf der Station)

In der durchgeführten multivariaten Analyse wurden neben den Ergebnissen der Umfrage auch die in der NEO-KISS Datenbank dokumentierten Charakteristika einer Abteilung sowie sämtliche verfügbaren patientenspezifischen Einflussvariablen berücksichtigt.

Eingeschlossene Patientencharakteristika:

- Geschlechtsverteilung
- Mehrlingshäufigkeit
- Geburtsort
- Geburtsmodus
- Geburtsgewicht in Gramm
- Gestationsalter in Tagen

Als outcome-Parameter für das Infektionsrisiko wurde die nosokomiale primäre ZVK-assoziierte Sepsis gewählt. Entsprechend fokussierten auch die erhobenen Prozessparameter einer Abteilung auf das Handling mit Infusionen und ZVK.

Erhobene Prozessparameter zum Umgang mit Gefäßkathetern, Parenteralia und andere Maßnahmen der Sepsisprävention (Beispiele):

- Regeln bei der Anlage von Nabelarterien/-venenkathetern, anderen ZVK und PVK
- Reinigung der Hände und Einstichstelle
- Barrieremaßnahmen im Kreißsaal und im Inkubator
- Verbandmaterial
- Händedesinfektion vor Tätigkeiten an Gefäßkathetern und Infusionssystemen
- Desinfektion der Zuspritzstelle von Infusionssystemen
- Verwendung von Ventilverschlüssen für Infusionssysteme
- Mehrfachverwendung von Einmaldosenbehältnissen
- Wechsel der Infusionsleitungen bei wässriger, lipidhaltiger Lösung und Blutprodukten
- Verwendung von Inline-Filtern mit Angabe von Indikationen und Rückhaltevermögen von Filtern
- Ort der Zubereitung von Infusionen

Die Untersuchung bestätigte einige patientenspezifischen Charakteristika als Einflussfaktoren für eine ZVK-assoziierte Sepsis (Gestationsalter, Geburtsgewicht). Daneben konnten aber auch abteilungsspezifische Charakteristika des Hygienemanagements als Einflussfaktoren identifiziert werden (Vorhandensein von Händehygienestandards, Desinfektion von Zuspritzports an Infusionssystemen, tägliche Desinfektion von Bedienflächen im patientennahen Umfeld (Beatmungsgerät), Zubereitung von Parenteralia in der Apotheke). Als Parameter zur Beschreibung der Personalausstattung wurde das „realisierte *Staffing*“ (Verhältnis von vorhandenem Personal zu geplantem Personal; Ist/Soll) genutzt. Die Tabelle 1 zeigt Verteilungsgrößen des Ist/Soll-Verhältnis des Pflegepersonals der neonatologischen Abteilungen.

Tabelle 1 Realisiertes *Staffing* (Ist/Soll) in neonatologischen Abteilungen (Q1=25%-Perzentile, Q3=75%-Perzentile)

Gepooltes arithmetisches Mittel	Q1	Median	Q3
Personal Pflege Ist/Soll			
0,97	0,94	0,99	1

Als einziger Strukturparameter konnte eine relative Unterbesetzung (<95%, d.h. mind. 5% der Stellen sind unbesetzt) als unabhängiger Risikofaktor für eine ZVK-assoziierte Sepsis gefunden werden (OR 1,5, p=0,008). Die Anzahl behandelter Frühgeborene einer Abteilung pro Kalenderjahr hatte keinen unabhängigen Einfluss auf das Infektionsrisiko.

Leistner R, Thürnagel S, Schwab F, Piening B, Gastmeier P, Geffers C. The impact of staffing on central venous catheter-associated bloodstream infections in preterm neonates - results of nation-wide cohort study in Germany. Antimicrob Resist Infect Control. 2013 Apr 4;2(1):11.

<http://dx.doi.org/10.1186%2F2047-2994-2-11>

2.4. Weiterentwicklung des Systems

Schwab F, Gastmeier P, Piening B, Geffers C. The step from a voluntary to a mandatory national nosocomial infection surveillance system: the influence on infection rates and surveillance effect. Antimicrob Resist Infect Control. 2012

Mit Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) 2001 ist die Durchführung einer Surveillance nosokomialer Infektionen in Risikopopulationen für Krankenhäuser in Deutschland verpflichtend vorgeschrieben. Die Methode, nach der die Surveillance erfolgen soll, ist dabei nicht vorgegeben. Somit ist auch die Beteiligung am KISS grundsätzlich freiwillig.

National wie international findet die Häufigkeit von Krankenhausinfektionen und die Qualität der Hygiene in Krankenhäusern mittlerweile ein zunehmend großes Interesse in der Presse, bei Patienten und Politikern. Dies führte in einigen Ländern inzwischen dazu, dass die ursprünglich freiwillige Durchführung der Surveillance und/oder Teilnahme an Surveillance Systemen verpflichtend wurde und Infektionsraten von den Krankenhäusern zum Teil veröffentlicht werden müssen. Auch in Deutschland führte 2005 ein Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) zu einer quasi gesetzlichen Verpflichtung von neonatologischen Abteilungen der Level 1 und Level 2 sich am NEO-KISS zu beteiligen. Bereits im Folgejahr des GBA-Beschlusses stieg die Teilnehmerzahl am NEO-KISS um 103 neue Abteilungen.

Wir wollten daher untersuchen in wieweit diese strukturelle, die Intention der Teilnahme an einem Surveillance-System betreffende Motivation, Einfluss auf NEO-KISS hat. Zwei Aspekte sollten dabei näher untersucht werden.

1. Führt eine verpflichtende Teilnahme zu weniger diagnostizierten Infektionen im System mit niedrigeren Referenzdaten für Deutschland?
2. Werden verpflichtend erhobene Infektionsdaten weniger für das interne Qualitätsmanagement einer Abteilung genutzt?

Die Surveillance-Daten aus dem Kalenderjahr 2007 von Alt-Teilnehmern (n= 26, freiwilliger Start der NEO-KISS Teilnahme vor dem GBA-Beschluss) und Neu-Teilnehmern (n=95, erstmalige Teilnahme an NEO-KISS nach Festlegung einer verpflichtenden Teilnahme durch den GBA) wurden hierzu analysiert. Es zeigte sich, dass die Neu-Teilnehmer sich in ihrer Struktur signifikant von Alt-Teilnehmern unterschieden. Die freiwillig in NEO-KISS eingestiegenen Alt-Teilnehmer hatten mehr Betten, behandelten mehr VLBW pro Jahr, verlegten die Patienten häufiger vor Erreichen des Surveillance-Endes und das Geburtsgewicht der versorgten VLBW war niedriger. Der Vergleich der standardisierten und stratifizierten Infektionsraten zeigte bis auf die primäre Sepsis in der Gruppe der VLBW mit einem GG von 500-999g und der beatmungsassoziierten Pneumonie in der Gruppe der Kinder mit einem GG von 1.000-1499g keine Unterschiede in den Infektionsraten beider Gruppen.

Die Tabelle 2 zeigt die Infektionsraten in beiden Gruppen (Alt-Teilnehmer vs. Neu-Teilnehmer).

Tabelle 2 Vergleich der Infektionsraten in 2007 von Alt-Teilnehmern und Neu-Teilnehmern

	Alt-Teilnehmer	Neu-Teilnehmer	p-Wert [#]
Primäre Sepsis /1.000 Patiententage			
GG 500-999g	6,5	5,2	0,023
GG 1.000-1.499g	3,1	3,2	0,964
ZVK-Sepsis/ 1.000 ZVK-Tage			
GG 500-999g	11,4	9,4	0,011
GG 1.000-1.499g	7,7	6,9	0,150
Pneumonie/1.000 Patiententage			
GG 500-999g	1,0	0,8	0,286
GG 1.000-1.499g	0,4	0,1	0,053
VAP/1.000 Beatmungstage			
GG 500-999g	2,2	2,3	0,634
GG 1.000-1.499g	3,9	0,4	0,010

Wilcoxon-Test; GG = Geburtsgewicht, VAP = beatmungsassoziierte Pneumonie

Die Analyse der zeitlichen Entwicklung von Infektionsraten während der Teilnahme am NEO-KISS zeigte sowohl in der univariaten, wie auch der multivariaten Analyse vergleichbare Präventionserfolge zwischen den Teilnehmern die freiwillig mit der Surveillance begonnen haben (Alt-Teilnehmern) und denen, die nach der Verpflichtung zur Teilnahme mit der Surveillance begonnen haben (Neu-Teilnehmer). Beide Teilnehmergruppen erreichen eine Reduktion nosokomialer Infektionen von 21% bzw. 22% innerhalb von drei Jahren.

Die Analyse zeigte, dass sich zwar einige Infektionsraten zwischen Alt- und Neu-Teilnehmer unterscheiden, dies aber nicht zwingend auf weniger Interesse an der Surveillance und eine darauf begründete niedrigere Sensitivität beim Auffinden von Infektionen zurückzuführen sein muss. Die gefundenen Unterschiede in der Struktur deuten hinreichend auf eine unterschiedliche Risikopopulation hin.

Die erreichten Präventionserfolge auch in der Gruppe der Neu-Teilnehmer zeigen, dass auch bei von außen gesetzten Anreizen zur Durchführung der Surveillance, das Prinzip der Surveillance aus

**Sensibilisierung ➔ Problemerkennung ➔ Auslösen von Betroffenheit
➔ Optimierung der Behandlungsqualität ➔ Reduktion von Infektion**

greift.

Schwab F, Gastmeier P, Piening B, Geffers C. The step from a voluntary to a mandatory national nosocomial infection surveillance system: the influence on infection rates and surveillance effect. Antimicrob Resist Infect Control. 2012

<http://dx.doi.org/10.1186%2F2047-2994-1-24>

3. Diskussion

Wir haben eine Methode zur Surveillance nosokomialer Infektionen für Frühgeborene in Deutschland und die dafür notwendigen Definitionen entwickelt und ein nationales Surveillance-System (NEO-KISS) in Deutschland etabliert. Seit dem Jahr 2000 werden nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen in NEO-KISS erfasst. [6, 29]

Nach dem US-amerikanischen NHSN ist NEO-KISS das zweitgrößte Surveillance-System der Welt für die Infektionssurveillance bei Frühgeborenen. Die Definitionen bzw. Methodik des NEO-KISS finden inzwischen auch in anderen europäischen Surveillance-Systemen Anwendung. [30, 31]

Der Vergleich mit den Infektionshäufigkeiten aus anderen Veröffentlichungen bzw. Surveillance-Systemen zeigt zum Teil vergleichbarer Werte, zum Teil aber auch größere Unterschiede. [10, 29, 32, 33] Dies macht die Notwendigkeit eigener nationaler Vergleichswerte deutlich. Die Tabelle 3 zeigt z.B. die Anwendungsraten (gepooltes Mittel) in % aus Deutschland und den USA in vergleichbaren Geburtsgewichtsgruppen. [10, 34, 35]

Tabelle 3 Anwendungsraten (Device-Tage/100 Patiententage) für Frühgeborene aus den Surveillance-Systemen in den USA (NHSN, Level III NICUs) und Deutschland (NEO-KISS)

	USA VLBW <1001g	Deutschland VLBW <1000g	USA VLBW 1001-1500g	Deutschland VLBW 1000-1499g
ZVK	40	32	28	18
Beatmung (Tubus)	31	22	11	6

Die Device-assoziierten Infektionsraten für die ZVK-ass. Sepsis und die Tubus-ass. Pneumonie sind in der Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 ZVK-ass. Sepsisrate und Tubus-ass. Pneumonierate (Device-ass. Infektionen/1000 Device-Tage) für Frühgeborene aus den Surveillance-Systemen in den USA (NHSN, Level III NICUs) und Deutschland (NEO-KISS)

	USA VLBW <1001g	Deutschland VLBW <1000g	USA VLBW 1001-1500g	Deutschland VLBW 1000-1499g
ZVK-ass. Sepsis	2,3	9,6	1,3	5,6
Tubus-ass. Pneumonie	1,5	2,4	1,0	1,4

Aufgrund der Unterschiede in der Methodik der Erhebung lassen Unterschiede in den Anwendungsraten und den Infektionsraten zwischen den Systemen in den USA und Deutschland jedoch keine Rückschlüsse auf etwaige Unterschiede in der Infektionsprävention bzw. der Güte der medizinischen Versorgung zu.

Aktuell sind 236 neonatologische Abteilungen (Stand Dezember 2013) am NEO-KISS beteiligt. Die Daten des NEO-KISS generieren die Referenzdaten für Deutschland zum Auftreten von nosokomialen Infektionen aus einer großen Anzahl von neonatologischen Abteilungen, die jährlich aktualisiert und veröffentlicht werden. [35] Die Referenzdaten der Jahre 2009-2013 umfassen die Daten von 36.540 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500g. Dies entspricht ca. 7.300 Kindern pro Kalenderjahr, deren infektionsrelevante Daten im NEO-KISS aufgezeichnet werden. [35] Ein Vergleich der Daten aus dem NEO-KISS mit den Daten des AQUA (Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen) zeigte, dass 89% aller Frühgeborenen in

Deutschland mit einem Geburtsgewicht unter 1.500g im Jahr 2012 in der Datenbank des NEO-KISS enthalten sind. Durch die Teilnahme am NEO-KISS können neonatologische Abteilungen in Deutschland der gesetzlichen Anforderung zur Durchführung einer Surveillance in Risikobereichen nachkommen. In NEO-KISS erfassen die Abteilungen nach einheitlich festgelegten Methoden nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen.

Die Daten werden prospektiv und kontinuierlich erhoben und in ein spezielles Datenmanagement-System (webKess) eingegeben. Auswertungen zur Infektionshäufigkeit der eigenen Abteilung können von den Abteilungen selbst zu jeder Zeit und für beliebige Zeiträume im Programm erstellt werden. Neben der Möglichkeit des longitudinalen Vergleichs mit den eigenen Daten zurückliegender Zeiträume ermöglicht NEO-KISS auch den Vergleich mit Referenzdaten in Form eines Benchmarking. Durch die Analyse der eigenen Daten werden die Abteilungen in die Lage versetzt Probleme im Infektionsmanagement erkennen und entsprechen reagieren zu können. Der grundsätzliche Nutzen einer Surveillance wurde erstmalig mit der SENIC-Studie in den USA gezeigt und später auch in Deutschland in der NIDEP II Studie und anhand von KISS Daten bestätigt. [36-38] Unsere Analyse zeigte erstmalig auch für Frühgeborene in Deutschland den Nutzen von Surveillance in dieser sehr speziellen Patientenpopulation. [39] Der gefundene Präventionseffekt von 23% weniger Infektionen (primäre Sepsis und Pneumonie) im dritten Jahr der Beteiligung am NEO-KISS ist vergleichbar mit den Ergebnissen auf Intensivstationen bei Beteiligung am ITS-KISS. Hier war eine Reduktion von 29% bei den beatmungsassoziierten Pneumonien und 20% bei der ZVK-assoziierten Sepsis während einer 3-jährigen Surveillance nachgewiesen worden. [38] Eine aktuelle erneute Analyse der NEO-KISS Daten für die Jahre 2006-2013 zum Einfluss der Surveillance auf die Entwicklung von Infektionsraten bestätigte auf der Basis einer größeren Anzahl von NEO-KISS-Teilnehmern diesen Präventionseffekt. Durch diesen wiederholten Nachweis der Reduktion von Infektionen während der Teilnahme am NEO-KISS für eine andere Zeitperiode kann die Möglichkeit eines zufällig vorhandenen Bias mit Reduktionspotential als weniger wahrscheinlich angenommen werden. Der Zusammenhang zwischen

positivem Effekt der Surveillance und Reduktion von Infektionshäufigkeiten wird hierdurch bekräftigt. Inzwischen konnten die auch individuell für einzelne Abteilungen feststellbaren positiven Effekte einer Surveillance von nosokomialen Infektionen bei Frühgeborenen von NEO-KISS Teilnehmern publiziert werden. [40] Nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen sind somit, ebenso wie bei Patienten auf Erwachsenen-Intensivstationen, grundsätzlich in ihrer Häufigkeit beeinflussbar. Die Surveillance liefert hierbei einen entscheidenden Beitrag.

Die Analysen der NEO-KISS Daten geben aber auch wichtige Hinweise zur Epidemiologie nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen. Die gefundene Inzidenz von ca. 21-26% zeigt, dass etwa jedes 4.-5. Frühgeborene mind. eine schwere nosokomiale Infektion erleidet. Von den ca. 8.500 Kindern, die jedes Jahr mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500g in Deutschland geboren werden, sind somit etwa 1.785-2.210 Kinder von schweren nosokomialen Infektionen betroffen. Bei einem Präventionspotential von 23% können jährlich ca. 400 bis 500 Kinder vor nosokomialen Infektionen geschützt werden. Durch NEO-KISS sind auch Aussagen zur Verteilung der Infektionen, zu den häufigsten Erregern und auch zu Ausbrüchen nosokomialer Infektionen in Deutschland in dieser speziellen Risikopopulation möglich. [29, 50, 51] Das Interesse in der Öffentlichkeit am Infektionsgeschehen in dieser Patientenpopulation ist hoch. Einzelne Berichterstattungen in den Medien zur Häufung von Infektionen geben jedoch ein unzureichendes Bild der tatsächlichen Situation. Mithilfe der NEO-KISS Daten konnte die Häufigkeit von Ausbrüchen bei Frühgeborenen mit mindestens 26 Ausbrüchen pro Jahr beziffert werden. [52]

Durch den Umfang der Daten zu nosokomialen Infektionen in NEO-KISS sind darüber hinaus auch Analysen zu Risiko- und Einflußfaktoren möglich, die in einzelnen Abteilungen so nicht zu ermitteln sind. So ist die Untersuchung mit den Daten des NEO-KISS die erste umfassende Analyse zum Risiko der Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei Neugeborenen in der Geburtsgewichtsklasse unter 1.500 g in Deutschland. Unsere Analyse zum Sepsisrisiko von Gefäßkathetern bestätigte beide Gefäßkathetertypen als unabhängige Risikofaktoren. [25] Der Unterschied zwischen ZVK und PVK

bezüglich des Infektionsrisikos war dabei marginal. Um die Häufigkeit der Sepsis bei Frühgeborenen zu reduzieren, scheint es daher essentiell, die Indikation für Gefäßkatheter streng zu stellen und regelmäßig kritisch zu überprüfen, die Anlage unter Einhaltung streng aseptischer Technik durchzuführen und bei allen Manipulationen am Gefäßkatheter oder am System die Präventionsmaßnahmen penibel zu beachten, unabhängig davon, welcher Gefäßkatheter verwendet wird. Das NEO-KISS kann durch solche Analysen zur Identifikation von Risikofaktoren wichtige Impulse für neue Infektionsstrategien geben. Durch die patientenbezogene Erfassung sind die Analysemöglichkeiten im NEO-KISS im Vergleich zu anderen Surveillance-Systemen (z.B. NHSN) oder auch anderen KISS-Modulen (z.B. nosokomiale Infektionen auf Erwachsenen-ITS) deutlich günstiger. Risiko- und Einflussfaktoren können direkt pro Kind analysiert werden, während ansonsten in Surveillance-Systemen meist nur Infektionsraten verschiedener Stationen miteinander verglichen werden können. Ein Beispiel für eine solche epidemiologische Auswertung der NEO-KISS Daten bei Frühgeborenen mit wertvollen Erkenntnissen in Bezug auf die Prävention von typischen Komplikationen ist die Analyse des Einflusses von Probiotika auf die Häufigkeit der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC). Eine Auswertung von NEO-KISS Daten von mehr als 10.000 Frühgeborenen konnte zeigen, dass Probiotika die Häufigkeit der NEC, die Mortalität bei Frühgeborenen und die Letalität der NEC reduzieren kann. [41]

Bei der Analyse zum Einfluss von Gefäßkathetern auf das Sepsisrisiko war in der multivariaten Analyse auch die individuelle neonatologische Abteilung als Einflussfaktor für eine Sepsis gefunden worden. Charakteristika einer Abteilung mit möglicher Beeinflussung des Infektionsrisikos wie die Anzahl behandelter Frühgeborener pro Jahr einer Abteilung und eine personelle Unterbesetzung bei der Pflege werden immer wieder auch in Deutschland als Faktoren mit möglichem Einfluss auf das Outcome der Frühgeborenen diskutiert. [42, 43] Bei der Formulierung von Mindeststandards spielten beide Variablen bereits eine Rolle für die Definition der zu erbringenden Qualität bei der Versorgung Frühgeborener. [27, 44] Adjustiert auf andere Faktoren zeigte sich in unserer Untersuchung die

personelle Unterbesetzung (wenn mindestens 5% der Pflegestellen einer Abteilung unbesetzt blieben) als Risikofaktor für eine ZVK-assoziierte Sepsis. Dieses Ergebnis bestätigte den bereits in anderen Studien gezeigten Einfluss der Personalausstattung auf Infektionsrisiken. [26, 45, 46] Inzwischen hat der GBA neue Anforderungen an neonatologische Abteilungen formuliert und fordert seit 2014 in Level 1 und Level 2 Zentren einen definierten Pflegeschlüssel für die Versorgung von intensivtherapiepflichtigen Frühgeborenen (eine Pflegekraft pro Kind) bzw. von intensivüberwachungspflichtigen Frühgeborenen (eine Pflegekraft für zwei Kinder).[47]

Die Datenbank wurde inzwischen für zahlreiche weitere Analysen genutzt. So dienten die NEO-KISS Daten z.B. einer umfangreichen Auswertung zum Einfluss des Gestationsalters innerhalb einer Geburtsgewichtsguppe auf die nosokomiale Infektionsrate als Grundlage. In dieser Analyse zeigte sich, dass die entsprechend ihres Gestationsalters untergewichtigen Kinder (*small for gestational age=SGA*) ein erhöhtes Infektionsrisiko im Vergleich zu Kindern mit identischem Geburtsgewicht hatten, deren Geburtsgewicht jedoch adäquat für ihr Gestationsalter ist (*appropriate weight for gestational age=AGA*). [48]

Gerade bei Frühgeborenen ist die Gewinnung ausreichend Materials für die mikrobiologische Diagnostik häufig erschwert. Im NEO-KISS gelingt es bei ca. 30% der Pneumonien und sogar bei knapp 50% der Sepsisfälle nicht, den Erreger zu identifizieren. Gerade Analysen zur Verteilung von Erregern oder den Folgen von Infektionen mit bestimmten Erregern benötigen daher zwingend die Daten aus vielen Zentren wie sie im NEO-KISS zur Verfügung stehen. Eine solche Analyse zu Unterschieden bei der erregerabhängigen Letalität der nosokomialen Sepsis zeigte z.B., dass adjustiert auf andere Einflußfaktoren die einzelnen Erreger einen unabhängigen Einfluß auf den Tod bei Sepsis haben. [49]

Für die Akzeptanz und den Nutzen von Surveillance-Systemen ist es aber auch wichtig sich stetig weiterzuentwickeln und die epidemiologischen Methoden neuen Erfordernissen anzupassen. Veränderungen in den Rahmenbedingungen bei der

Versorgung Frühgeborener in Deutschland führten beispielsweise zu einer kritischen Betrachtung der Methode des NEO-KISS. 2005 formulierte der Gemeinsame Bundesausschuss in den Anforderungen an Level-1- und Level-2-Zentren zur Versorgung Frühgeborener die Notwendigkeit einer Teilnahme an einer externen Infektionssurveillance, die durch eine Teilnahme am NEO-KISS erfüllt wird. Dieser Beschluss des GBA durchbrach das Grundprinzip der Freiwilligkeit der Teilnahme und führte zu einem deutlichen Anstieg der Teilnehmerzahl am NEO-KISS. Den Analysen zu möglichen Unterschieden zwischen Alt-Teilnehmern und Neu-Teilnehmern kam durch die grundlegende Änderung einer auf Freiwilligkeit basierenden Methode hin zu einem verpflichtenden Surveillance-System eine besondere Bedeutung zu. Vor dem Beschluss des GBA rekrutierten sich die Teilnehmer aus neonatologischen Abteilungen, die von der Sinnhaftigkeit eines internen Qualitätsmanagements überzeugt waren und hierfür bereit waren, den in den Abteilungen und vom Surveillance-Personal zu leistenden Mehraufwand zu tragen. Die daraufhin durchgeführte Analyse der Daten der Alt-Teilnehmer und der Neu-Teilnehmer (Anmeldung in NEO-KISS nach GBA-Beschluss) zeigte dann auch signifikante Unterschiede in der Struktur der Abteilungen dieser beiden Gruppen (Universitätsstatus, Größe, Anzahl behandelter Kinder, Konzentration der Behandlung auf Risikotage). [50, 51] Auch die Infektionsraten wiesen Unterschiede auf, die jedoch hinreichend durch strukturelle Unterschiede und die Patientenzusammensetzung erklärbar waren. Hinweise auf eine unzureichende Durchführung der Surveillance bei den Neu-Teilnehmern ergaben sich nicht. In der Folge konnte auf Grundlage der Untersuchungen zu Alt- vs. Neu-Teilnehmern auf eine getrennte Auswertung beider Gruppen verzichtet und die bereits zuvor verwendeten Methoden der Standardisierung und Stratifizierung beibehalten werden.

Auch in den USA sind inzwischen erste Analysen zu Prozessvariablen und Infektionsraten bei einer freiwilligen Teilnahme an der Surveillance im Vergleich zu einer gesetzlich eingeforderten Surveillance mit Veröffentlichung der Daten bei neonatologischen Intensivpatienten durchgeführt worden. [52] In Abteilungen mit

verpflichtender Surveillance konnte ein höherer Anteil etablierter Präventionsstrategien festgestellt werden. Niedrigere ZVK-assoziierten Sepsisraten zeigten sich in NICUs aus Bundesstaaten mit gesetzlicher Verpflichtung zur Datenübermittlung jedoch nicht.

Nicht nur Veränderungen in den gesetzlichen Rahmenbedingungen sind zu beachten. Insbesondere muss ein Surveillance-System auch epidemiologischen oder medizinischen Entwicklungen Rechnung tragen. So zeigten Erfahrungen während der ersten Jahren, dass die Ermittlung zahlreicher stratifizierter Infektionsraten für unterschiedliche Infektionsarten in den Geburtsgewichtsklassen für die einzelnen neonatologischen Abteilungen schwierig zu interpretieren waren. Wir entwickelten daher eine neue, zuvor in keinem anderen infektiologischen neonatologischen Netzwerk angewandte alternative Infektionskennzahl, bei der das Verhältnis aus beobachteter Infektionshäufigkeit zur erwarteten Infektionsanzahl ermittelt wird. Diese standardisierte Infektionsrate (SIR) berücksichtigt dabei das Risikoprofil der in einer Abteilung behandelten Kinder einer bestimmten Zeitperiode und die Infektionshäufigkeit dieser Population basierend auf den Referenzdaten und drückt mit nur noch einer Zahl eine unterdurchschnittliche, durchschnittliche oder überdurchschnittliche Infektionshäufigkeit in einer Abteilung aus.

Basierend auf der beobachteten Zunahme von multiresistenten Erregern (MRE) in der Erwachsenenmedizin wurde im NEO-KISS eine weitere Erweiterung durchgeführt und die Surveillance nosokomialer Infektionen um die Aufzeichnung des Auftretens von MRE ergänzt. Durch die gleichzeitige Dokumentation des Besiedlungsstatus bei den Eltern sind in den kommenden Jahren weitere wichtige Erkenntnisse aus dem NEO-KISS zu erwarten. Als Reaktion auf neue Erfordernisse wurde zudem eine weitere Anpassung der Methode im NEO-KISS durchgeführt. Zusätzlich zur bereits seit 2000 bestehenden Aufzeichnung der Häufigkeit von Antibiotikaanwendungen werden seit 2013 die einzelnen Antibiotika-Substanzen dokumentiert. Hieraus werden Antibiotika-Anwendungsdichten berechnet, die auf der Verabreichung einzelner Wirkstoffe basieren und nicht die Tagesdosen aus dem Verhältnis von verabreichten zu

empfohlenen Wirkstoffmengen berechnen. Da bei Frühgeborenen mengenbasierte Berechnungen von Antibiotikaawendungen nicht möglich sind, empfiehlt das Robert Koch-Institut inzwischen die Anwendung dieser NEO-KISS Methode auch für die gesetzlich geforderte Antibiotika-Surveillance bei Frühgeborenen einzusetzen.[53]

4. Zusammenfassung

Neben anderen Komplikationen sind Frühgeborene insbesondere auch von nosokomialen Infektionen bedroht. Innerhalb des Qualitätsmanagements bei der Prävention nosokomialer Infektionen spielt die Surveillance eine wesentliche Rolle. Bis Mitte der 1990er Jahre gab es in Deutschland kein einheitliches System zur Surveillance von nosokomialen Infektionen bei Frühgeborenen. Wir begannen daher mit der Entwicklung einer Surveillance-Methode für dieses spezielle Patientenklientel in Deutschland. Dieses NEO-KISS genannte System startete im Jahre 2000 mit 19 interessierten neonatologischen Abteilungen. Die Teilnehmerzahl steigt seitdem jedes Jahr weiter an und liegt aktuell bei 236 neonatologischen Abteilungen. Aus den Daten der Teilnehmer werden jährlich die Referenzdaten für Deutschland generiert. Das NEO-KISS ist nach dem US-amerikanischen System des NHSN das zweitgrößte Surveillance-System für nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen weltweit.

Auf der Basis der NEO-KISS-Daten konnten inzwischen zahlreiche Analysen zu Einflussfaktoren für nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen durchgeführt werden, die nur durch das Vorhandensein großer epidemiologischer Datenbanken möglich sind. Hierbei wurde z.B. der PVK als wichtiger Risikofaktor für die primäre Sepsis identifiziert. Auch eine Unterbesetzung beim Pflegepersonal stellt ein Risiko für Infektionen bei Frühgeborenen dar. Auf Grundlage der NEO-KISS Datenbank wurden darüber hinaus weitere wichtige Erkenntnisse generiert, wie z.B. der präventive Effekt von Probiotika, die Häufigkeit nosokomialer Ausbrüche in Deutschland oder die erregerspezifische Letalität der Sepsis.

Während der Teilnahme am NEO-KISS können neonatologische Abteilungen ihre Infektionshäufigkeiten reduzieren. Insbesondere trifft dies auf Abteilungen mit hohen Infektionsraten zu Beginn der Surveillance zu. Die Identifikation von infektiologischen Problemen und die darauffolgenden Modifikation von Präventionsstrategien durch Surveillance ist somit ein geeignetes Instrument zur Vermeidung nosokomialer Infektionen auch bei Frühgeborenen. NEO-KISS bietet hierfür ein geeignetes System.

Die durch den GBA formulierten Mindeststandards von Level-1 und Level-2 Zentren im Jahr 2005 führten auch zu Änderungen in der Teilnehmerstruktur am NEO-KISS. Wir konnten zeigen, dass dies jedoch keinen Einfluss auf die Güte der Referenzdaten hatte und ein Präventionsanreiz auch bei verpflichtender Teilnahme an einem Surveillance-System gesetzt werden kann. NEO-KISS ist dabei kein starres System, sondern wird stetig neuen Erkenntnissen oder Erfordernissen angepasst.

5. Literaturverzeichnis

1. Anonymus, *Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g*. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz, 2007. 50: p. 1265–1303.
2. Stevenson, D.K., et al., *Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994*. Am J Obstet Gynecol, 1998. 179(6 Pt 1): p. 1632-9.
3. Anonymus, *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004*. Am J Infect Control, 2004. 32(8): p. 470-85.
4. Cartlidge, P., *The epidermal barrier*. Semin Neonatol, 2000. 5(4): p. 273-80.
5. Baltimore, R.S., *Neonatal nosocomial infections*. Semin Perinatol, 1998. 22(1): p. 25-32.
6. Gastmeier, P., et al., *Development of a surveillance system for nosocomial infections: the component for neonatal intensive care units in Germany*. J Hosp Infect, 2004. 57(2): p. 126-31.
7. Makhoul, I.R., et al., *Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey*. Pediatrics, 2002. 109(1): p. 34-9.
8. Stoll, B.J., et al., *Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network*. Pediatrics, 2002. 110(2 Pt 1): p. 285-91.
9. Tseng, Y.C., et al., *Nosocomial bloodstream infection in a neonatal intensive care unit of a medical center: a three-year review*. J Microbiol Immunol Infect, 2002. 35(3): p. 168-72.
10. Geffers, C., et al., *Nosokomiale Infektionen bei Neugeborenen - Wo stehen wir in Deutschland?* Monatsschr Kinderheilkd, 2014. 162: p. 385–393.
11. Anonymus, *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999*. Am J Infect Control, 1999. 27(6): p. 520-32.

12. Cordero, L., et al., *Enteric gram-negative bacilli bloodstream infections: 17 years' experience in a neonatal intensive care unit*. Am J Infect Control, 2004. 32(4): p. 189-95.
13. Payne, N.R., et al., *Marginal increase in cost and excess length of stay associated with nosocomial bloodstream infections in surviving very low birth weight infants*. Pediatrics, 2004. 114(2): p. 348-55.
14. Wenzel, R.P. and M.B. Edmond, *The impact of hospital-acquired bloodstream infections*. Emerg Infect Dis, 2001. 7(2): p. 174-7.
15. Bishop-Kurylo, D., *The clinical experience of continuous quality improvement in the neonatal intensive care unit*. J Perinat Neonatal Nurs, 1998. 12(1): p. 51-7.
16. Anonymus, *Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention zur Surveillance (Erfassung und Bewertung) von nosokomialen Infektionen (Umsetzung von § 23 IfSG)*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2001(44): p. 523-536.
17. Gaynes, R.P., et al., *Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System*. Pediatrics, 1996. 98(3 Pt 1): p. 357-61.
18. Gaynes, R.P., et al., *Comparison of rates of nosocomial infections in neonatal intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System*. Am J Med, 1991. 91(3B): p. 192S-196S.
19. Gastmeier, P., et al., *Five years working with the German nosocomial infection surveillance system (Krankenhaus Infektions Surveillance System)*. Am J Infect Control, 2003. 31(5): p. 316-21.
20. Hentschel, J., et al., *Neonatal nosocomial infection surveillance: incidences by site and a cluster of necrotizing enterocolitis*. Infection, 1999. 27(4-5): p. 234-8.
21. NRZ, *Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) - NEO-KISS: Surveillance-Protokoll Neonatologische Intensivpatienten*. Vol. 1. 2009, Berlin: Robert Koch-Institut.
22. Brodie, S.B., et al., *Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units*. Pediatr Infect Dis J, 2000. 19(1): p. 56-65.

23. Ekelem, I. and H.W. Taeusch, *Defining quality of care indicators for neonatal intensive care units independent of maternal risk factors*. J Natl Med Assoc, 1990. 82(5): p. 345-50.
24. Lee, S.K., et al., *Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997*. Pediatrics, 2000. 106(5): p. 1070-9.
25. Geffers, C., et al., *Use of central venous catheter and peripheral venous catheter as risk factors for nosocomial bloodstream infection in very-low-birth-weight infants*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010. 31(4): p. 395-401.
26. Cimiotti, J.P., et al., *Impact of staffing on bloodstream infections in the neonatal intensive care unit*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2006. 160(8): p. 832-6.
27. Gerst, T., *Mindestmengen in der Neonatologie: Gericht entscheidet gegen den G-BA*. Dtsch Arztebl 2013. 110(1-2): p. A-9
28. Parry, G.J., J.S. Tucker, and W.O. Tarnow-Mordi, *Relationship between probable nosocomial bacteraemia and organisational and structural factors in UK neonatal intensive care units*. Qual Saf Health Care, 2005. 14(4): p. 264-9.
29. Geffers, C., et al., *Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants*. J Hosp Infect, 2008. 68(3): p. 214-21.
30. Helwich, E., et al., *[Epidemiology of infections in very low birth weight infants. Polish Neonatology Network research]*. Med Wieku Rozwoj, 2013. 17(3): p. 224-31.
31. Sarvikivi, E., T. Karki, and O. Lyytikainen, *Differences in surveillance definitions for neonatal healthcare-associated laboratory-confirmed bloodstream infection and clinical sepsis*. J Hosp Infect, 2011. 77(3): p. 275-7.
32. Stover, B.H., et al., *Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units*. Am J Infect Control, 2001. 29(3): p. 152-7.
33. Dudeck, M.A., et al., *National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module*. Am J Infect Control, 2013. 41(4): p. 286-300.
34. NRZ. *Referenzdaten des NEO-KISS. 2008-2012*; Available from: http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/neo/200801_201212_NEO_reference.pdf.

35. NRZ. *Modul NEO-KISS - Referenzdaten Januar 2009 bis Dezember 2013*. 2014; Available from: http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/neo/200901_201312_NEORef.pdf.
36. Hughes, J.M., *Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project): results and implications for the future*. *Chemotherapy*, 1988. 34(6): p. 553-61.
37. Gastmeier, P., et al., *A quality management project in 8 selected hospitals to reduce nosocomial infections: a prospective, controlled study*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2002. 23(2): p. 91-7.
38. Gastmeier, P., et al., *Effectiveness of a nationwide nosocomial infection surveillance system for reducing nosocomial infections*. *J Hosp Infect*, 2006. 64(1): p. 16-22.
39. Schwab, F., et al., *Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system*. *J Hosp Infect*, 2007. 65(4): p. 319-25.
40. Lindner, W., et al., *Surveillance von nosokomialen Infektionen mit Benchmarking: ein Instrument zur Verbesserung des klinischen Ergebnisses bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht*. *HygMed*, 2014. 39(7/8): p. 274–280.
41. L., D., et al., *Protective effect of probiotics on necrotizing enterocolitis, sepsis and mortality in preterm infants: a retrospective, multicenter analysis of more than 10,000 VLBW infants.*, in *25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* submitted: Copenhagen.
42. Poets, C.F., D.B. Bartels, and D. Wallwiener, *[Patient volume and facilities measurements as quality indicators of peri- and neonatal care: a review of data from the last 4 years]*. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2004. 208(6): p. 220-5.
43. Obladen, M., *[Minimum patient volume in care for very low birthweight infants: a review of the literature]*. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2007. 211(3): p. 110-7.
44. Fricke, A. *GBA schraubt Anforderungen hoch*. *ÄrzteZeitung*, 2013.
45. Fridkin, S.K., et al., *The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infections*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1996. 17(3): p. 150-8.
46. Rogowski, J.A., et al., *Nurse staffing and NICU infection rates*. *JAMA Pediatr*, 2013. 167(5): p. 444-50.

47. **Bundesausschuss, G. *Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene*. 2013.**
48. **Bartels, D.B., et al., *Nosocomial infection in small for gestational age newborns with birthweight < 1500 g: A multicentre analysis*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007.**
49. **C., G., et al., *Pathogen-associated mortality following nosocomial bloodstream infections in very low birth weight infants*, in *Fifth Decennial International Conference on Healthcare-Associated Infections 2010*: Atlanta, GA, USA.**
50. **Schwab, F., et al., *The step from a voluntary to a mandatory national nosocomial infection surveillance system: the influence on infection rates and surveillance effect*. Antimicrob Resist Infect Control, 2012. 1(1): p. 24.**
51. **Geffers, C., et al., *[Surveillance of nosocomial infections among very low birth weight infants in NEO-KISS: from a voluntary system to a mandatory regulation]*. Z Geburtshilfe Neonatol, 2008. 212(5): p. 170-5.**
52. **Zachariah, P., et al., *The Association of State Legal Mandates for Data Submission of Central Line-Associated Bloodstream Infections in Neonatal Intensive Care Units with Process and Outcome Measures*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014. 35(9): p. 1133-1139.**
53. **Koch-Institut, R., *Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2013. 56: p. 996–1002.**

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Bedeutung würdigen, die Herr Prof. Dr. Rüden, ehemaliger Direktor des Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité, an der Entwicklung von NEO-KISS und insbesondere auch an meiner persönlichen Entwicklung hat. Er übertrug mir die Aufgabe das NEO-KISS zu betreuen und unterstützte mich bei der Umsetzung. Die jahrelange enge Zusammenarbeit war für mich sehr wertvoll.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Obladen, ehemaliger Direktor der Klinik für Neonatologie, Charité für sein unermüdliches Festhalten an der Idee ein Surveillance-System für Frühgeborene zu realisieren und seine tatkräftige Mitwirkung bei der Überzeugung weiterer Abteilungen zur Teilnahme am NEO-KISS. Ohne seine Unterstützung hätte NEO-KISS nicht die große Akzeptanz unter Neonatologen gefunden, die uns gerade in den Anfangszeiten half Teilnehmer zu gewinnen und das System aufzubauen.

Danken möchte ich auch unserem gesamten NEO-KISS Team, bestehend aus Mathematikern, Informatikern und Ärzten, das mit großem Engagement zur Verwirklichung des NEO-KISS beiträgt.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Gastmeier, Direktorin des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin der Charité. Frau Gastmeier hat die Entwicklungsphase von NEO-KISS entscheidend geprägt. Sie hat immer wieder wichtige Anstöße für neue Entwicklungen gegeben und war stets bereit ihre Erfahrungen und Expertise entscheidend einzubringen. Dabei hat sie mir in jeder Hinsicht immer auch Freiheiten gelassen. Ich danke ihr für ihre Unterstützung, ihre Geduld und ihr Vertrauen. Frau Gastmeier war während meiner Tätigkeit am Institut für Hygiene und während der Arbeit am NEO-KISS ein wichtiger Mentor. Ich bin ihr sehr dankbar.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum

.....
Unterschrift