

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Letalität bei neonatologischen Intensivpatienten
mit nosokomialer Infektion**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Rahel Wanda Zibell
aus Potsdam

Datum der Promotion: 22.06.2014

Zusammenfassung

Hintergrund: Nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen sind eine wichtige Ursache für neonatale Letalität. Gerade bei sehr kleinen neonatologischen Intensivpatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500g (very low birth weight; VLBW) ist der Erwerb einer nosokomialen Sepsis bzw. nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) mit einer erhöhten Letalität verbunden. Bisher existieren jedoch nur wenige Untersuchungen, die sowohl Aussagen zur Gesamtlealität als auch zur „attributable mortality“ dieser beiden Krankheitsbilder bei VLBW-Kindern in Deutschland erlauben.

Zielstellung: Im Rahmen dieser Studie sollten folgende Fragen beantwortet werden:

(1) Wie hoch ist die absolute Letalität bei VLBW-Kindern mit einer nosokomialen Infektion und gibt es eine Assoziation zwischen Geburtsgewicht und Gestationsalter zur Letalität? (2) Wie hoch ist die „attributable mortality“ durch die nosokomiale Infektion und in welchem Maße erhöht sich die Letalität bei Auftreten einer nosokomialen Infektion?

Methode: Zur Beantwortung der Fragen wurden Daten von 229 neonatologischen Abteilungen, die zwischen 2000 und 2011 an NEO-KISS, dem deutschen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System für nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen auf neonatologischen Abteilungen, beteiligt waren, untersucht. Zur Berechnung des Letalitätsrisikos wurde eine prospektive Kohortenstudie mit der Cox-Proportional Hazard Regression mit den zeitabhängigen Variablen Sepsis/NEC durchgeführt. Zur Berechnung der „attributable mortality“ wurde zusätzlich eine gematchte Fall-Kontroll-Studie durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden Daten von 43.116 VLBW-Kindern in die Kohortenanalyse einbezogen. Die Gesamtlealität in der Kohorte (bis zum Erreichen von 1.800g, Tod oder Verlegung des Kindes) betrug 6,6%. Die Letalität bei Kindern mit mindestens einer nosokomialen Sepsis lag bei 5,6%, beim Vorliegen einer NEC betrug die Letalität 19,2%. Die adjustierte Cox-Proportional Hazard Regressionsanalyse ergab, dass die Sepsis (HR=1,83 95%KI 1,61-2,08) und die NEC (HR=6,35 95%KI 5,47-7,38) unabhängig voneinander mit einer Erhöhung der Letalität verbunden sind.

In der Fall-Kontroll-Studie wurden 5.187 (75,1%) Sepsis-erkrankte Kinder 1:1 mit nicht erkrankten Kindern gematcht. Die Letalität in der Fall-Gruppe betrug 4,9%, die in der Kontroll-Gruppe 3,5%, woraus sich für die Sepsis eine „attributable mortality“ von 1,4%

(95% KI 0,69-2,17) ergab. Das nach dem Geburtsgewicht adjustierte Odds Ratio der logistischen Regressionsanalyse lag bei 1,28 (95%KI 1,00-1,64).

Für die 1.092 (85,9%) gematchten Kinder mit einer NEC lag die Letalität bei 18,2%, in der Kontrollgruppe betrug sie 3,6%. Die „attributable mortality“ lag demnach bei 14,7% (95% KI 12,22-17,08), das adjustierte Odds Ratio war 7,96 (95% KI 5,16-12,28).

Schlussfolgerungen: Die nosokomiale Sepsis und NEC führten zu einer erhöhten Letalität bei VLBW-Kindern. Die Sepsis war mit einer relativ niedrigen „attributable mortality“ assoziiert, wohingegen die NEC mit einer hohen „attributable mortality“ von 14,7% verbunden ist.

Summary

Background: Nosocomial infections in preterm infants are an important cause of neonatal mortality. The occurrence of both primary bloodstream infection (BSI) and necrotizing enterocolitis (NEC) is potentially associated with increased mortality, especially in very low birth weight infants (VLBW). There is scant data on both mortality and attributable mortality caused by BSI and NEC among VLBW infants in Germany

Aim: To conduct a study to determine crude mortality and attributable mortality associated with nosocomial infections among VLBW infants.

Methods: Surveillance data from the German national surveillance system for nosocomial infections in neonates NEO-KISS, collected between 2000 and 2011 by 229 neonatology departments, were used. To determine the mortality risk a prospective cohort study with Cox Proportional Hazard Regression model with time dependent variables BSI/NEC was conducted. In addition, a matched case control study was performed to calculate attributable mortality.

Results: A total of 43.116 VLBW infants were included in the cohort analysis. Overall mortality (until achieving 1.800g, transfer or death of the infant) was 6.6%. Infants with at least one BSI had a mortality of 5.6%, with at least one NEC 19.2%. The Cox Proportional Hazard Regression analysis with adjustment for all available risk factors revealed that BSI (HR=1.83; CI95 1.61-2.08) and NEC (HR=6.35; CI95 5.47-7.38) are independently associated with increased mortality.

5.187 (75.1%) BSI infants were matched 1:1 to unexposed infants. Crude mortality was 4.9% among exposed and 3.5% among unexposed infants and lower than in the entire cohort. Attributable mortality was 1.4% (CI95 0.69-2.17). The adjusted odds ratio of the conditional regression analysis was 1.28 (CI95 1.00-1.64) and lower as the adjusted HR of Cox regression in all patients.

For 1.092 (85.9%) matched NEC infants crude mortality was 18.2% among exposed and 3.6% among unexposed infants and lower than in the entire cohort. Attributable mortality was 14.7% (CI95 12.22-17.08) and the adjusted odds ratio was 7.96 (CI95 5.16-12.28) and higher as the adjusted HR of the Cox regression in all patients.

Conclusion: BSI and NEC increased mortality in VLBW infants. BSI was associated with a relatively small attributable mortality, whereas NEC had a high attributable mortality of 14.7%.

Letalität bei neonatologischen Intensivpatienten
mit nosokomialen Infektionen

1. Einleitung	7
1.1. Definition der nosokomialen Infektion.....	7
1.2. Definition der Frühgeburt.....	8
1.3. Letalität und nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen.....	9
1.3.1. Nosokomiale Sepsis.....	9
1.3.2. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC).....	10
1.3.3. Attributable mortality.....	10
1.4. Surveillance-System nosokomialer Infektionen und NEO-KISS in Deutschland.....	11
2. Zielstellung	16
3. Material und Methoden	17
3.1. Patientenkollektiv und Untersuchungszeitraum.....	17
3.2. Aufgezeichnete Faktoren und Definitionen der nosokomialen Sepsis und NEC.....	17
3.3. Studiendesign.....	22
3.4. Einschlusskriterien.....	23
3.5. Matching-Kriterien der Fall-Kontroll-Studie.....	23
3.6. Statistische Datenanalyse	24
4. Ergebnisse	27
4.1. Beschreibung der teilnehmenden neonatologischen Intensivstationen.....	27
4.2. Beschreibende Statistik der Patientenkohorte.....	29
4.3. Ergebnisse zur Entwicklung einer nosokomialen Sepsis und NEC.....	31
4.4. Ergebnisse zur Letalität innerhalb der Kohortstudie.....	32
4.5. Assoziation zwischen Geburtsgewicht und Letalität.....	36
4.6. Assoziation zwischen Gestationsalter und Letalität.....	37
4.7. Durchschnittliche Liegedauer der Patienten und Zeit bis zum Auftreten der ersten nosokomialen Infektion.....	38
4.8. Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse der Kohortenstudie.....	40
4.8.1. Ergebnisse der multivariablen Risikofaktorenanalyse für Letalität ohne die zeitabhängigen Variablen Sepsis/NEC.....	40

4.8.2. Ergebnisse der einfachen und adjustierten Cox-proportional Hazard Regression für die Sepsis und NEC.....	43
4.9. Ergebnisse der Logistischen Regressionsanalyse der Fall-Kontroll-Studien.....	45
4.9.1. Ergebnisse der multivariablen bedingten logistischen Regressionsanalyse der Fall-Kontroll-Studien.....	45
5. Diskussion.....	57
5.1. Gesamtlealität.....	58
5.2. Diskussion der Ergebnisse der Kohortenstudie.....	60
5.2.1. Inzidenz der Infektionsarten.....	60
5.2.2. Letalitätsraten.....	60
5.2.3. Zeitdauer bis zum Auftreten der Infektion.....	65
5.3. Diskussion der Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studien.....	65
5.3.1. Letalität.....	65
5.3.2. Attributable mortality.....	66
5.4. Vergleich der Ergebnisse in den beiden Studienmethoden.....	68
5.5. Diskussion der Risikofaktoren.....	70
5.6. Limitationen der Studie.....	72
5.7. Schlussfolgerungen.....	74
6. Literaturverzeichnis.....	75
7. Anhang.....	84
Abkürzungsverzeichnis	84
Tabellenverzeichnis.....	86
Abbildungsverzeichnis.....	87
Eidesstattliche Versicherung.....	88
Danksagung.....	89
Lebenslauf.....	90

1. Einleitung

Nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen sind wichtige Ursachen für neonatale Letalität und Morbidität¹. Durch eine fokussierte und teils skandalisierende Berichterstattung der Medien zu Fällen von Krankenhausinfektionen bei Frühgeborenen ließ sich gerade in den letzten Jahren ein erhöhtes Interesse in der Gesellschaft bezüglich dieser Thematik verzeichnen. Zwar haben die Fortschritte in der Intensivtherapie neonatologischer Patienten in den vergangenen Jahrzehnten erheblich dazu beigetragen, dass das Überleben gerade bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht deutlich verbessert werden konnte, jedoch haben gerade diese Kinder aufgrund ihrer Unreife ein sehr hohes Risiko, eine nosokomiale Infektion zu entwickeln². Zusätzlich stellen der Gebrauch von Hilfsmitteln bei der Routineversorgung des Frühgeborenen, wie zum Beispiel eine invasive Beatmung oder das Legen von zentralen venösen Kathetern sowie der Einsatz spezieller invasiver Prozeduren, ein erhöhtes Risiko dar, eine nosokomiale Infektion zu entwickeln^{1,3}. Auch die Exposition der Frühgeborenen gegenüber Ärzten, Pflegepersonal, Eltern und einer zur bakteriellen Besiedlung prädisponierenden Umgebung kann Einfluss auf die Entwicklung einer nosokomialen Infektion haben³⁻⁵.

Da das Immunsystem bei Frühgeborenen noch nicht ausreichend entwickelt ist⁵, wird in der Öffentlichkeit angenommen, dass der Erwerb einer nosokomialen Infektion entscheidend zu einer erhöhten Letalität beiträgt.

1.1. Definition der nosokomialen Infektion

Die nosokomiale Infektion (abgeleitet vom griech. *nosos*- Krankheit und *nosokomion*-Krankenhaus) wird nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG § 2) wie folgt definiert:

Eine nosokomiale Infektion ist „eine Infektion mit lokalen oder systemischen Infektionszeichen als Reaktion auf das Vorhandensein von Erregern oder ihrer Toxine, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer stationären oder einer ambulanten medizinischen Maßnahme steht, soweit die Infektion nicht bereits vorher bestand“⁶.

Im Rahmen der in Deutschland gesetzlich verankerten Surveillance nosokomialer Infektionen ist nach den Definitionen des US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) außerdem folgende Definition gebräuchlich:

„Als Reaktion auf das Vorhandensein von Mikroorganismen oder ihrer Toxine liegen lokale oder systemische Infektionszeichen vor. Es dürfen keine Hinweise existieren, dass die Infektion bereits bei der Aufnahme in das Krankenhaus vorhanden oder in der Inkubationsphase war. Die Infektionen können durch endogene oder exogene Infektionserreger hervorgerufen worden sein. Infektionen, die während des Krankenhausaufenthaltes erworben sind und erst nach Entlassung evident werden, gelten ebenfalls als nosokomial“⁷.

1.2. Definition der Frühgeburt

Laut WHO ist eine Frühgeburt als eine Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche post menstruationem bzw. einer Tragezeit von weniger als 259 Tagen definiert, sofern der Fetus mindestens 500g gewogen oder Lebenszeichen bei der Geburt aufgewiesen hat. In Deutschland und den meisten westlichen europäischen Ländern beträgt die Frühgeburtlichkeit zwischen 7% und 8%, wobei die Frühgeburtlichkeit für etwa die Hälfte aller neonatalen Todesfälle verantwortlich ist⁸.

Eine Klassifikation der Frühgeborenen erfolgt sowohl anhand des Geburtsgewichts als auch anhand des Gestationsalters.

Bei der Einteilung nach dem Gestationsalter werden unterschieden:

- 37. – 32. Schwangerschaftswoche »Preterm infant« (P)
- 32. – 28. Schwangerschaftswoche »Very preterm infant« (VP)
- ≤ 28. Schwangerschaftswoche »Extremely preterm infant« (EP)

Nach dem Geburtsgewicht werden klassifiziert:

- < 2500g »low birth weight infant« (LBW)
- < 1500g »very low birth weight infant« (VLBW)
- < 1000g »extremely low birth weight infant« (ELBW)

Zusätzlich gibt es eine weitere Klassifizierung, welche die Einteilung nach dem Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter ermöglicht⁹. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 10. Perzentile werden demnach unter dem Begriff des hypothrophen Neugeborenen (»small for gestational age«, SGA) zusammengefasst.

Liegt das Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile spricht man von einem eutrophen Neugeborenen (»appropriate for gestational age«, AGA), bei einem Geburtsgewicht von > 90. Perzentile von einem hypertrophen Neugeborenen (»large for gestational age«, LGA)¹⁰.

1.3. Letalität und nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen

Die Fortschritte in der neonatologischen Intensivtherapie haben in den letzten Jahren entscheidend zu deutlich verbesserten Überlebenschancen von sehr kleinen Frühgeborenen geführt. Das Risiko dieser Kinder an einer nosokomialen Infektion zu erkranken ist jedoch hoch und die aus der Infektion resultierenden Komplikationen tragen entscheidend zur Letalität bei¹¹⁻¹².

1.3.1. Nosokomiale Sepsis

Die häufigste und mit den meisten lebensbedrohlichen Komplikationen assoziierte nosokomiale Infektion bei Frühgeborenen auf einer neonatologischen Intensivstation ist die nosokomiale Sepsis^{2, 13}.

Stoll et al.¹⁴ konnten in einer Studie von 2002 zeigen, dass bis zu 20 % der Sterbefälle von VLBW-Kindern auf neonatologischen Stationen durch eine nosokomiale Sepsis hervorgerufen wurden. Die Kinder, bei denen eine Sepsis diagnostiziert wurde, hatten insgesamt ein dreifach höheres Risiko zu sterben, als Kinder, bei denen keine Sepsis nachgewiesen wurde.

Durch viele Studien konnte belegt werden, dass ein niedriges Geburtsgewicht und ein geringes Gestationsalter mit einem signifikant erhöhten Risiko verbunden sind, eine nosokomiale Sepsis zu entwickeln^{13, 15-19}.

Studien der letzten Jahre, die das Auftreten der nosokomialen Sepsis bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500g untersuchten, berichten von Inzidenzen der Sepsis von 15-36%^{13, 15, 17, 19-23}. Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 750g bzw. mit einem Gestationsalter von weniger als 24 Wochen betrug die Inzidenz teilweise mehr als 50%^{15, 17}.

Die dabei in den Studien untersuchte Letalitätsrate lag bei 11-35%^{16-17, 19-20, 24}, wobei Faranoff et al.²² sogar eine Letalitätsrate von nahezu 50% bei Kindern mit einem Geburtsgewicht zwischen 500 und 750g verzeichneten.

1.3.2. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Bei der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC), einer akuten inflammatorischen Erkrankung des Dün- und Dickdarms, handelt es sich nicht um eine gesicherte nosokomiale Infektionskrankheit auf neonatologischen Intensivstationen. Da sie jedoch häufig in Clustern auftritt und Ausbreitungen ähnlich einer nosokomialen Infektion zeigt, hat diese Erkrankung ebenfalls eine große Bedeutung für die Letalität und Morbidität bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500g²⁵⁻²⁶.

Die genaue Ätiologie der Erkrankung ist bis heute unklar, man nimmt jedoch ein multifaktorielles Geschehen an²⁷. Risikofaktoren, die das Auftreten dieser schwerwiegenden gastrointestinalen Erkrankung begünstigen und im Zusammenhang mit einem niedrigen Geburtsgewicht und einem geringen Gestationsalter stehen, sind Unreife der intestinalen Abwehrmechanismen, bakterielle Überwucherung des Darmes, Ischämie und eine orale Ernährungsform^{2,9}.

Die in Studien berichtete Inzidenz von NEC-Fällen auf neonatologischen Intensivstationen beträgt 2-11%^{15, 19, 21-22, 28-30}. Dabei scheint das Auftreten einer NEC in einer engen Beziehung zur Entwicklung nosokomialer Infektionen zu stehen. So traten bei extrem kleinen Frühgeborenen, die im Laufe des Krankenhausaufenthaltes eine NEC entwickelten, weitaus mehr Fälle nosokomialer Sepsis auf, als bei Kindern, bei denen keine NEC vorlag^{19, 31}.

Die Letalitätsrate der NEC konnte in den letzten Jahren nicht signifikant gesenkt werden und liegt bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500g bei 10-30 %³², bei Kindern unter 1000g sogar bei 35-50%³³.

1.3.3. Attributable mortality

Um Aussagen zur Letalitätsrate, die allein auf die nosokomiale Infektion zurückzuführen ist, machen zu können, wird der Begriff der „attributable mortality“, also der zuschreibbaren Letalität, verwendet. Da auch in der deutschen Literatur der englische Begriff attributable mortality sehr geläufig ist und oft Verwendung findet, wird dieser für die vorliegende Arbeit übernommen. Die Berechnung der attributable mortality setzt eine nach bestimmten Einflussfaktoren gematchte Fall-Kontroll-Studie voraus, da sich die attributable mortality aus der Subtraktion der Letalitätsrate der Kontroll-Gruppe von der Letalitätsrate der Fall-Gruppe ergibt.

Bisher bieten nur wenige Studien solide Daten zur attributable mortality der nosokomialen Sepsis bzw. der nekrotisierenden Enterokolitis.

Vor mehr als 20 Jahren berichteten Townsend et al.³⁴ in ihrer Studie von einer attributable mortality der nosokomialen Sepsis von 21%. Pessoa-Silva et al.³⁵ konnten in einer 2002 publizierten Studie zeigen, dass die attributable mortality der nosokomialen Sepsis bei Frühgeborenen 24% beträgt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Kotloff et al.³⁶, die 1989 die Inzidenz der Sepsis bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500g untersuchten und eine attributable mortality von 22% berechneten. Eine aktuelle Studie von Grisar-Soen et al.³⁷, die in ihrer Fall-Kontroll-Studie Matching-Faktoren wie Geburtsgewicht, Gestationsalter und Dauer des Krankenhausaufenthaltes berücksichtigten, stellten eine attributable mortality der Sepsis von 3.9% fest.

Im Vergleich zwischen den älteren und neueren Studien fällt gerade bei den älteren Untersuchungen eine sehr hohe attributable mortality auf. Da zum Teil nur eine sehr geringe Anzahl an Patienten in den Studien gematcht wurde^{34, 36} und diese zu einer Zeit durchgeführt worden sind, in der sich die Surveillance und die damit verbundene Prävention und Bekämpfung von Krankenhausinfektionen erst am Anfang befand, stellt sich bei diesen Studien die Frage nach der Qualität und Aussagekraft hinsichtlich der attributable mortality.

Aktuell liegen keine belastbaren Daten vor, die eine Aussage über die attributable mortality der nosokomialen Sepsis bzw. nekrotisierenden Enterokolitis bei Frühgeborenen ermöglichen.

1.4. Surveillance-System nosokomialer Infektionen und NEO-KISS in Deutschland

Aus Untersuchungen ist bekannt, dass eine fortlaufende Surveillance nosokomialer Infektionen einen entscheidenden Beitrag zur Infektionsreduktion und -prävention leisten kann³⁸. Unter Surveillance von nosokomialen Infektionen ist die kontinuierliche systematische Erfassung, Analyse und Interpretation von Daten zu verstehen, die für die Planung, Einführung und Evaluation von medizinischen Maßnahmen notwendig ist.

Dazu gehört die aktuelle Übermittlung der Daten an diejenigen, die diese Information benötigen³⁹. Surveillance ist somit ein wichtiger Bestandteil des Qualitätsmanagements einer Abteilung bzw. eines Krankenhauses.

Damit ein Surveillance-System über einen längeren Zeitraum effektiv funktionieren kann, ist ein enger Kontakt zwischen den teilnehmenden Institutionen und Einrichtungen, die Betrachtung neuer Entwicklungen, das regelmäßige Daten-Feedback sowie die ständige Re-Evaluierung der Datenpräsentation und deren Gültigkeit von entscheidender Bedeutung⁴⁰.

Bereits 1985 konnte in den USA mit Hilfe der SENIC-Studie gezeigt werden, dass eine Reduktion nosokomialer Infektionen durch Surveillance möglich ist⁴¹.

Auch für neonatologischen Intensivstationen konnte in den letzten Jahren bewiesen werden, dass durch Surveillance, Fortbildungsprogramme und geeignete Interventionen eine signifikante Reduktion der nosokomialen Infektionen um 30% bis 70% erzielt werden konnte^{3, 5, 42-43}. In Deutschland ist die Durchführung einer Surveillance seit Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes 2001 gesetzlich verankert⁴⁴.

Für den Vergleich von Infektionsraten und die Evaluierung der Effizienz von Präventionsmaßnahmen werden nationale Vergleichsdaten benötigt⁴⁵.

Um für Deutschland geeignete Referenzdaten bereitstellen zu können und eine Bewertung hinsichtlich der Effizienz von Infektionskontrollmaßnahmen im Krankenhaus zu ermöglichen, wurde 1996 in Anlehnung an das US-amerikanische National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)-Systems des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mit dem Aufbau eines nationalen Surveillance-Systems begonnen, dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS)⁴⁶. KISS ist ein Projekt des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance nosokomialer Infektionen (NRZ) und hat sich seit seiner Gründung zu einem nationalen Netzwerk mit mehr als 1.000 freiwillig teilnehmenden Krankenhäusern entwickelt. Das Surveillance-System ist modulartig aufgebaut und stellt Surveillance-Methoden und Referenzdaten zu unterschiedlichen infektionsrelevanten Endpunkten zur Verfügung, die den teilnehmenden Krankenhäusern eine Orientierung über ihre nosokomialen Infektionsraten bieten und somit zur internen Qualitätssicherung beisteuern⁴⁶⁻⁴⁷. Durch die einzelnen Module werden verschiedene Risikobereiche innerhalb eines Krankenhauses berücksichtigt, wobei der Fokus auf bestimmten Patientengruppen (z.B. NEO-KISS) oder auf speziellen Stationen (z.B. ITS-KISS) liegt.

Folgende KISS-Module werden unterschieden ⁴⁸:

- Patienten auf Intensivstationen (Modul ITS-KISS)
- Operierte Patienten (OP-KISS)
- Frühgeborene auf neonatologischen Intensivstationen (Modul NEO-KISS)
- Patienten nach Knochenmarktransplantation (Modul ONKO-KISS)
- Ambulant operierte Patienten (Modul AMBU-KISS)
- Patienten mit zentralen Venen-Kathetern oder Harnwegkathetern oder maschineller Beatmung auf Nicht-Intensivstationen (Modul STATIONS-KISS)
- Modul für Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (Modul MRSA-KISS)
- Modul für Clostridium difficile assoziierte Diarrhoe (Modul CDAD-KISS)

Die Daten werden von speziell für KISS-geschulten Pflegekräften anonym in ein webbasiertes Datenbanksystem eingetragen und an das NRZ weitergeleitet, wo sie analysiert werden (www.nrz-hygiene.de). Die regenerierten Referenzdaten hinsichtlich der Infektionshäufigkeit und „Device“-Anwendungsrate (engl. device = medizinisches Hilfemittel, Gerät z.B. Gefäßkatheter oder Beatmungsgerät.) werden einmal jährlich aktualisiert und stehen den teilnehmenden Abteilungen online zur Verfügung ⁴⁹.

NEO-KISS

Das Surveillance-System für nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen auf neonatologischen Stationen wurde 1999 als Pilotprojekt des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance nosokomialer Infektionen (NRZ) gestartet und ist seit Januar 2000 als NEO-KISS ein fester Bestandteil des Krankenhaus-Surveillance-Systems Deutschlands ⁴⁵.

Die Definitionen für die drei nosokomialen Infektionsarten nosokomiale Sepsis, Pneumonie und NEC, welche mit NEO-KISS erfasst werden, wurden zuvor in einer 10-monatigen Testphase in Anlehnung an die Definitionen des CDC modifiziert und es wurde die Beschränkung auf ein Geburtsgewicht von unter 1.500g festgelegt ⁶. Da die Mehrheit aller nosokomialen Infektionen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500g auftreten (VLBW), beschränkt sich die Surveillance bei NEO-KISS auf diese Patientengruppe. Zur besseren Vergleichbarkeit werden drei Geburtsgewichtsklassen unterschieden (< 500g, 500-999g, 1.000-1.499g), für die jeweils

stratifizierte Inzidenzraten (Infektionen pro 1.000 Patiententage) und device-assoziierte Infektionsraten berechnet werden.

Die Datenerfassung erfolgt patientenbasiert in einheitlichen Verlaufsbögen, wobei die Kinder so lange beobachtet werden, bis sie ein Gewicht von 1.800g erreicht haben, entlassen bzw. verlegt werden oder verstorben sind. Die für die Abteilung zusammengefassten Daten werden regelmäßig an das NRZ weitergeleitet, wo sie analysiert und als Referenzdaten für die interne Qualitätssicherung zur Verfügung gestellt werden ³⁸.

Um an NEO-KISS teilnehmen zu können, müssen seitens der neonatologischen Abteilung bestimmte Kriterien und Voraussetzungen erfüllt sein:

- Zustimmung des Abteilungsleiters zur Teilnahme am NEO-KISS
- Zustimmung zur Anwendung der Festlegungen des NEO-KISS Protokolls und der Definitionen für die Diagnostik von nosokomialen Infektionen sowie Bekanntmachung dieser Definitionen bei den behandelnden Ärzten
- Teilnahme mindestens eines Vertreters, der die Surveillance durchführt oder für die Surveillance verantwortlich ist, am Einführungskurs NEO-KISS des NRZ vor der Anmeldung des Moduls
- Eine teilnehmende Abteilung muss über mindestens eine neonatologische Intensivstation mit der Möglichkeit zum Beatmen verfügen
- Akzeptanz des webbasierten Erfassungssystems webKess für die Dateneingabe und Bereitstellung der notwendigen Hardware sowie der Systemvoraussetzungen
- Regelmäßige Eingabe der Surveillance-Daten in webKess für das NRZ
- Zustimmung des Abteilungsleiters zur Veröffentlichung der anonymisierten Referenzdaten
- Teilnahme eines Vertreters der Abteilung an regelmäßigen Veranstaltungen des NRZ (Erfahrungsaustausch) mindestens alle zwei Jahre
- Bereitschaft zur Durchführung von internen Qualitätssicherungsmaßnahmen bei entsprechenden Ergebnissen der Surveillance
- Bereitschaft zur Teilnahme an Validierungsmaßnahmen zur Qualität der gemeldeten Daten (z.B. Diagnose von nosokomialen Infektionen).

Das NRZ im Gegenzug sichert den teilnehmenden Abteilungen zu, sie bei der Durchführung der Surveillance zu beraten, fachlich zu unterstützen, streng mit den zur Verfügung gestellten Daten umzugehen, Fort- und Weiterbildungen anzubieten sowie einmal jährlich den beteiligten Krankenhäusern die standardisierten und stratifizierten Referenzdaten zur Verfügung zu stellen⁵⁰.

Ende 2011 waren in ganz Deutschland 226 neonatologische Abteilungen an NEO-KISS beteiligt.

Da durch NEO-KISS für jedes VLBW-Kind in einem umfangreichen Maße Risikofaktoren wie Geburtsgewicht, Entbindungsart, Geschlecht, Gestationsalter und Entbindungsort aufgezeichnet werden, wird eine Adjustierung bei der Datenanalyse nach diesen Faktoren möglich. Die NEO-KISS-Datenbank bietet somit exzellente Voraussetzungen um die attributable mortality durch nosokomiale Infektionen bei VLBW-Kindern zu untersuchen.

2. Zielstellung

Sowohl in Bezug auf ihre Häufigkeit als auch in Hinblick auf ihre Konsequenzen für Frühgeborene haben nosokomiale Infektionen eine erhebliche Relevanz. Bisher existieren jedoch nur wenige Studien, die Aussagen zur attributable mortality dieses Krankheitsbildes erlauben.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung sollen deshalb mit Hilfe der umfangreichen Datenbank von NEO-KISS folgende Fragen beantwortet werden:

1. a) Wie hoch ist die absolute Letalität bei VLBW-Kindern mit einer nosokomialen Infektion?
1. b) Gibt es eine Assoziation zwischen Geburtsgewicht und Gestationsalter zur Letalität?
- 2.) Wie groß ist das „Hazard Ratio“, das relative Risiko, d.h. in welchem Maße erhöht sich die Letalität beim Auftreten einer nosokomialen Infektion?
- 3.) Wie hoch ist die attributable mortality (Absolutwert in %) durch die nosokomiale Infektion?

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv und Untersuchungszeitraum

In die Studie wurden alle Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500g der 229 an NEO-KISS teilnehmenden Krankenhausabteilungen eingeschlossen. Der Zeitraum der Untersuchung erstreckte sich vom 01.01.2000 bis 31.12.2011. Die dabei betrachteten Infektionsarten waren die nosokomiale Sepsis und die NEC, da die Sepsis die häufigste nosokomiale Infektion bei dieser Patientengruppe darstellt und die NEC eine Erkrankung ist, die bei Frühgeborenen mit einer sehr hohen Letalität verbunden ist. Zusätzlich wurde die laborbestätigte Sepsis als Untergruppe der nosokomialen Sepsis untersucht, da diese Infektionsfälle durch den Erregernachweis in der Blutkultur mit noch höherer Wahrscheinlichkeit als klinische Sepsisfälle wirkliche Sepsisfälle sind und dadurch eine höhere Spezifität der Diagnose vorliegt. Die Pneumonie wurde als nosokomiale Infektion nicht in die Datenanalyse eingeschlossen, da die Diagnosekriterien für dieses Krankheitsbild teilweise unspezifisch und schwer zu erfassen sind.

3.2. Aufgezeichnete Faktoren und Definitionen der nosokomialen Sepsis und NEC

Für alle VLBW-Kinder, die auf eine an NEO-KISS-teilnehmende neonatologische Intensivstation aufgenommen wurden, erfolgte die Erhebung der Patientendaten mittels eines Stammdatenblattes, auf dem folgende Daten dokumentiert wurden:

- Geburtsgewicht (in Gramm)
- Aufnahme (im eigenen Krankenhaus geboren)/Aufnahme (im eigenen Krankenhaus) < 24 Stunden postpartal/ Aufnahme (im eigenen Krankenhaus) > 24 Stunden postpartal
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Gestationsalter (Wochen/Tage)
- Mehrlingsgeburt (Einling/Zwilling/Drilling/>Drilling)
- Entbindungsart (vaginal/geplante Sectio/Notsectio)
- Datum und Grund des Surveillance-Endes (Gewicht von 1.800g erreicht/Verlegung oder Entlassung/Tod)
- Patiententage (=Liegedauer)

- Antibiotikitage (=Dauer der Antibiotikagabe: Anzahl der Tage mit mindestens einer oralen oder parenteralen Antibiotikagabe)
- Anzahl Device-Tage (=Anzahl der Anwendungstage von Gefäßkathetern und/oder Beatmungsgeräten)
 - Unterscheidung zwischen zentralem Venenkatheter (ZVK), peripherem Venenkatheter (PVK), Beatmung mit Tubus (=endotrachealer Tubus) und kontinuierlicher Beatmung (=CPAP-Beatmung), wobei ein Device-Tag definiert ist als Anwendung > 12 Stunden
 - Bei der Erfassung der Gefäßkatheter wird nur das invasivere Device berücksichtigt: Beim gleichzeitigen Vorliegen von ZVK und PVK wird für diesen Tag nur der ZVK erfasst. Analog für die Erfassung der Beatmungsdevices wird bei Anwendung von Tubus und CPAP an einem Tag nur der Tubus für diesen Tag erfasst.

Wenn ein Patient unter Surveillance eine nosokomiale Infektion (Sepsis, NEC) entsprechend der Definition entwickelte, so wurde dies in einem Infektionsbogen erfasst. Mit Hilfe eines webbasierten Datenübermittlungssystems werden die Daten an das Studienzentrum in Berlin für die NEO-KISS-Datenbank geschickt. Hierbei wird durch das Erfassungssystem jedem Patienten eine eigene Patientenidentifikationsnummer (Pat. ID-Nr.) zugeordnet. Die Zuordnung eines Patienten in der Datenbank zu dem Patienten in einer Abteilung ist nur über eine Pseudonymisierungsliste möglich, die in der Abteilung geführt wird und nur dieser bekannt ist. Dadurch ist die Zuordnung eines Datensatzes „Patienten-ID“ vs. „Patient in Abteilung“ nur in der Abteilung möglich (bei der Erfassung nicht abgeschlossener Fälle) und es wird verhindert, dass durch Dritte Rückschlüsse auf den Patienten zugelassen wird ⁴⁵.

Definitionen der primären Sepsis

Allgemeine Definitionsprinzipien

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.

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 (hierbei wird die sekundäre Streuung von Erregern im Blut, die von einer Infektion an anderer Stelle ausgeht und als sekundäre Sepsis bezeichnet wird, nicht mitgezählt). Für die drei Formen der primären Sepsis existieren jeweils spezifische Definitionen entsprechend des nachgewiesenen Erregers bzw. des fehlenden Erregernachweises.

Unterschieden werden:

- Klinische Sepsis (ohne Erregernachweis)
- Mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit Erregernachweis (aber kein Koagulase-negativer Staphylococcus; KNS)
- Mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit KNS als alleinigem Erreger

KLINISCHE SEPSIS (ohne Erregernachweis)

Alle folgenden Kriterien:

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

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) > 2s
- neu oder vermehrte Apnoe(en) (> 20s)

- unerklärte metabolische Azidose (BE < -10mval/l)
- neu aufgetretene Hyperglykämie (> 140mg/dl)
- anderes Sepsiszeichen (Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendbar), laborchemische Zeichen (CRP, Interleukin), erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie)

MIKROBIOLOGISCH BESTÄTIGTE SEPSIS MIT ERREGERNACHWEIS (aber kein KNS)

Erreger, der kein KNS ist, aus Blut oder Liquor isoliert (Erreger darf mit Infektion an anderer Stelle nicht verwandt sein)

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

MIKROBIOLOGISCH BESTÄTIGTE SEPSIS MIT KOAGULASE-NEGATIVEN STAPHYLOKOKKEN (KNS) ALS ALLEINIGEM ERREGER

KNS als einziger Erreger aus Blut isoliert und einer der folgenden Laborparameter:

- CRP > 2,0mg/dl oder Interleukin
- Thrombozyten < 100/nl
- I/T-Ratio > 0,2 (unreife Granulozyten/gesamt Granulozyten)
- Leukozyten < 5/nl (ohne Erythroblasten)

sowie zwei der folgenden Kriterien:

- Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$) oder Temperaturinstabilität (häufiges Nachstellen des Inkubators) oder Hypothermie ($< 36,5^{\circ}\text{C}$)
- Tachykardie ($> 200/\text{min.}$) oder neu/vermehrte Bradykardien ($< 80/\text{min.}$)
- Rekapillarisierungszeit (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 verwendbar), laborchemische Zeichen (CRP, Interleukin), erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie)

Definition der nekrotisierenden Enterocolitis (NEC)

Für die Diagnose einer NEC wird entweder die Kombination aus einem radiologischen Zeichen und zwei klinischen Symptomen oder die histologisch gestellte Diagnose aus Material des OP-Präparates gefordert (Histologie allein ist ausreichend).

Eines der folgenden radiologischen Zeichen:

- Pneumoperitoneum
- Pneumatosis intestinalis (Gasblasen im Dünndarm)
- Unverändert stehende Dünndarmschlingen
- Flüssigkeit im Interlobär- oder Pleuraspalt

und zwei der folgenden Kriterien (ohne andere Ursache):

- Erbrechen
- Nahrungs- („Magen-“) Reste
- geblähter Bauch
- Flankenrötung
- wiederholt mikroskopisch (Hämocult) oder makroskopisch Blut im Stuhl

Oder: Diagnose durch histologische Untersuchung des OP-Präparates

3.3. Studiendesign

Prinzipiell sind zwei Formen von Studiendesigns möglich, um die Auswirkung von nosokomialen Infektionen auf die Letalität zu untersuchen: zum einen eine Kohortenstudie und zum anderen eine gematchte Fall-Kontroll-Studie.

Zur Ermittlung des Einflusses nosokomialer Infektionen auf die Letalität bei neonatologischen Intensivpatienten wurden im Rahmen dieser Untersuchung beide Studienformen verwendet: eine Kohortenstudie und zusätzlich eine gematchte Fall-Kontroll-Studie.

Kohortenstudie

Bei der Kohortenstudie handelt es sich um eine Längsschnittstudie, bei der eine große Gruppe (Kohorte) von Personen, die in unterschiedlicher Weise exponiert und nicht erkrankt sind, über einen bestimmten Zeitraum beobachtet wird.

Der Vorteil dieses Studientypus liegt darin, dass sich Inzidenzen für unterschiedliche Gruppen in Abhängigkeit vom Expositionsstatus berechnen und miteinander vergleichen lassen. Nachteilig bei einer Kohortenstudie sind dagegen allgemein eine lange Studiendauer und eine in der Regel erforderliche hohe Anzahl von Teilnehmern, die jedoch bei der hier vorliegenden Studie durch die umfangreiche Datenbank von NEO-KISS zur Verfügung steht.

Fall-Kontroll-Studie

Die Fall-Kontroll-Studie ist eine Studienform, mit der untersucht werden kann, ob ein Risikofaktor in zwei Gruppen (Gruppe der Fälle und Gruppe der Kontrollen) unterschiedlich verteilt ist. Es handelt sich dabei um die retrospektive Untersuchung einer Stichprobe, die aus erkrankten Personen besteht (Fall-Gruppe) und einer Stichprobe, die aus gesunden Personen besteht (Kontrolle). Für beide Gruppen wird ermittelt, ob in der Vergangenheit eine Exposition gegenüber potentiellen Risikofaktoren vorlag.

Rückschlüsse auf die Ursache-Wirkungsbeziehung lässt dieses Studiendesign nicht zu, ermöglicht jedoch die Berechnung der attributable mortality⁵¹.

3.4. Einschlusskriterien

Folgende Kriterien wurden als Einschlusskriterien zugrunde gelegt:

- Aufnahme auf eine an NEO-KISS teilnehmende neonatologische Intensivstation (NICU)
- Geburtsgewicht unter 1.500g
- Datum vom Beginn der Surveillance im Zeitraum 01.01.2000 - 31.12.2011
- Vollständig vorliegende Aufzeichnungen zum Zeitpunkt der Auswertung folgender Parameter: Geburtsgewicht, Geschlecht, Entbindungsart, Mehrlingsgeburt, Gestationsalter, Reifegrad des Kindes (appropriateness for gestational age), Patiententage und Devicetage
- Für den Parameter Entbindungsort waren fehlende Werte zugelassen, da eine Erfassung in der Form erst seit 2006 besteht

3.5. Matching-Kriterien der Fall-Kontroll-Studie

Für die Analyse des Datensatzes als Fall-Kontroll-Studie und zur Berechnung der attributable mortality wurde für jede untersuchte Erkrankung ein Paar-Matching durchgeführt, welches gewährleisten sollte, dass prädisponierende Risikofaktoren, die Einfluss auf das zu untersuchende Outcome haben könnten, in beiden Gruppen gleich verteilt waren. Zu jedem Patienten mit einer Sepsis wurde ein Patient ohne Sepsis, zu jedem Patienten mit einer laborbestätigten Sepsis wurde ein Patient ohne laborbestätigte Sepsis und zu jedem Patienten mit NEC wurde ein Patient ohne NEC gematcht (1:1-Paar-Matching), wobei folgenden Matching-Kriterien galten:

- Gestationsalter: mit einer Abweichung von +/- 7 Tagen
- Krankenhausabteilung: Kontroll-Patienten mussten immer aus dem selben Krankenhaus kommen
- Liegedauer: die Liegedauer des Kontroll-Patienten war \geq der Liegedauer bis zum Auftreten der (ersten) Infektion des Fall-Patienten
- Entbindungsart: vaginal, geplante Sectio oder Notsectio (gleiche Übereinstimmung)
- Geschlecht: männlich/weiblich (gleiche Übereinstimmung)
- Datum des Surveillancebeginns: mit einer Abweichung von +/- 365 Tagen

Die Fall-Kontroll-Studie wurde mit den oben genannten Matching-Kriterien als ein 1:1-Paar-Matching durchgeführt. Wenn es mehrere Kontrollen zu einem Fall gab, wurde die

Kontrolle ausgewählt, die den geringsten Unterschied in Bezug auf das Gestationsalter zeigte. Einschränkungen bezüglich des Vorhandenseins/Nichtvorhandenseins anderer Infektionen als die gematchten, wurden nicht definiert.

3.6. Statistische Datenanalyse

Beschreibende Statistik der Kohortenstudie

In der beschreibenden Statistik wurden die Anzahl und Prozentangaben bzw. der Median und Interquartile range (IQR; 25%Perzentile, 75%Perzentile) verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden kategorisiert und Unterschiede mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht.

Prinzipiell ist die Variable „nosokomiale Infektion“ (NI) eine zeitabhängige Variable:

Zu Beginn der Beobachtung (Aufnahme/Geburt des Kindes) liegt keine NI vor; sie tritt erst im Laufe des Aufenthaltes auf. Die Zeit bis zur NI ist ein Patient NI-frei, wie auch alle Patienten, die keine NI bekommen oder bekommen haben. Bis zu diesem Zeitpunkt kann die NI noch keinen Einfluss auf einen Endpunkt gehabt haben.

Die adäquate Methode zur Analyse eines zeitabhängigen Einflusses ist die Cox-Proportional Hazard Regression. Zur Untersuchung des Einflusses der verschiedenen NI-Arten/NEC auf die Letalität wurden eine univariable und eine multivariable Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Für jede NI-Art wurde das einfache und adjustierte Hazard Ratio (HR) mit 95% Konfidenzintervall für die zeitabhängige Variable „Infektion“ (NEC und Sepsis) berechnet. Für Patienten mit mindestens einer Sepsis wurde die zeitabhängige Variable „T_BSI“ definiert als Infektion vom Zeitpunkt des Auftretens der ersten Infektion bis zum Ende der Surveillance (Gewicht von 1.800g erreicht, Tod oder Verlegung des Patienten) unabhängig von der tatsächlichen Zeitdauer der Infektion. In gleicher Weise wurde die Definition der NEC-Infektion als zeitabhängige Variable „T_NEC“ festgelegt.

Die adjustierten Hazard Ratios wurden in 2 Schritten berechnet:

Zuerst wurde ein Cox-Modell mit allen zeitunabhängigen Parametern berechnet.

Hier erfolgte die Variablenselektion schrittweise vorwärts, wobei die folgenden zeitunabhängigen patienten- und abteilungsbezogenen Risikofaktoren berücksichtigt wurden:

- Geburtsgewicht
- Gestationsalter
- Geschlecht
- Entbindungsart
- Entbindungsort
- Reifegrad des Kindes
- Mehrlingsgeburt
- Art des Krankenhauses
- Perinatale Level-Stufe
- Größe der Krankenhausabteilung
- Jahr
- Anzahl der VLBW-Kinder im Jahr 2010

Das Signifikanzniveau für die Aufnahme einer Variablen in das Modell war $p=0,05$ und für den Ausschluss aus dem Modell $p=0,06$. In das resultierende Modell mit den signifikanten unabhängigen Faktoren wurde die zeitabhängige Variable „nosokomiale Infektion“ (NI) eingeschlossen und das adjustierte HR für die jeweilige NI-Art/NEC berechnet.

Beschreibende Statistik der Fall-Kontroll-Studie

In der beschreibenden Analyse der Fall- und Kontroll-Patienten für die verschiedenen Fall-Kontroll-Studien (Sepsis, laborbestätigte Sepsis und NEC) wurden die Unterschiede zwischen den Fällen und Kontrollen mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Zur Berechnung des Einflusses der verschiedenen NI-Arten auf die Letalität wurde eine einfache und eine multivariable bedingte logistische Regressionanalyse durchgeführt. Dabei wurden einfache und adjustierte Odds Ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervall berechnet. Die Variablenselektion in der multivariablen Analyse wurde schrittweise vorwärts gewählt, wobei das Signifikanzniveau von $p=0,05$ zur Aufnahme einer Variable in das Modell und $p=0,06$ für das Entfernen einer Variable aus dem Modell gewählt wurde. Berücksichtigt wurden alle Faktoren, die nicht als Matching-Kriterium dienten.

Weiterhin wurde die attributable mortality mit 95% Konfidenzintervall berechnet. Die attributable mortality war definiert als die Summe der Differenzen zwischen Fall und Kontrolle innerhalb der Matching-Paare pro 100 gematchter Paare.

Zur Analyse der Daten wurden die Statistikprogramme IBM SPSS Version 19 und SAS Version 9.3 verwendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden Daten von 43.116 VLBW-Kindern, deren Aufzeichnungen und Verlaufsbögen vollständig zum Untersuchungszeitpunkt vorlagen, in die Kohortenstudie eingeschlossen und analysiert.

4.1. Beschreibung der teilnehmenden neonatologischen Intensivstationen

Zum Zeitpunkt der Untersuchung nahmen 229 neonatologische Abteilungen an NEO-KISS teil, deren Daten regelmäßig an das Referenzzentrum in Berlin geschickt wurden und somit in die Studie einbezogen werden konnten. Die Charakteristika der 229 teilnehmenden NEO-KISS-Abteilungen sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 1: Verteilung der abteilungsbezogenen Charakteristika

Parameter	Kategorie	Anzahl	%
Level der neonatologischen Abteilung	Geburtsklinik	8	3,5
	Klinik mit perinatalem Schwerpunkt	7	3,1
	Perinatales Zentrum Level I	158	69
	Perinatales Zentrum Level II	56	24,5
Art des Krankenhauses	Akademisches Lehrkrankenhaus	153	66,8
	Universitätskrankenhaus	34	14,8
	Anderes Krankenhaus	42	18,3
Anzahl der VLBW-Kinder 2010	< 30 Fälle pro Jahr	123	53,7
	30-59 Fälle	77	33,6
	60-89 Fälle	17	7,4
	≥ 90 Fälle	12	5,2
Land	Deutschland	226	98,6
	Österreich	3	1,3

Ergebnisse

Tabelle 1 (Fortführung): Verteilung der abteilungsbezogenen Charakteristika

Parameter	Kategorie	Anzahl	%
Bundesland	Baden-Württemberg	28	12,2
	Bayern	32	13,9
	Berlin	10	4,3
	Brandenburg	4	1,7
	Bremen	4	1,7
	Hamburg	5	2,1
	Hessen	14	6,1
	Mecklenburg-Vorpommern	4	1,7
	Niedersachsen	23	10
	Nordrhein-Westfalen	58	25,3
	Rheinland-Pfalz	13	5,6
	Saarland	3	1,3
	Sachsen	9	3,9
	Sachsen-Anhalt	4	1,7
	Schleswig-Holstein	7	3
	Thüringen	8	3,4
Teilnahmedauer abgeschlossene Jahre mindestens	< 1	12	5,2
	1	17	7,4
	2	10	4,4
	3	23	10
	4	25	10,9
	5	98	42,8
	6	6	2,6
	7	4	1,7
	8	6	2,6
	9	8	3,5
	10	4	1,7
	11	14	6,1
	12	2	0,9

Tabelle 2: Verteilung der abteilungsbezogenen Charakteristika

Parameter	Median	Interquartile range
Bettenanzahl innerhalb der Abteilung	17	(13, 25)
Bettenanzahl im Krankenhaus	562	(365, 800)
Teilnahme seit	2006	(2006, 2007)
Teilnahme bis	2011	(2011, 2012)
Teilnahmedauer Jahre	5,3	(3,8, 5,8)
Teilnahmedauer Tage	1.951	(1.405, 2.124)

4.2. Beschreibende Statistik der Patientenkohorte

Das Patientenkollektiv wurde aus 43.116 VLBW-Kindern gebildet, deren Daten im Rahmen der Kohortenstudie berechnet und ausgewertet wurden. Die patientenbezogenen Parameter und deren Verteilungswerte sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

In der Fall-Kontroll-Studie konnte ein Paar-Matching für 5.187 Kinder (75,1%) mit einer nosokomialen Sepsis, für 1.511 Kinder (83,7%) mit einer laborbestätigten Sepsis und für 1.092 Kinder (85,9%) mit einer NEC durchgeführt werden.

Tabelle 3: Verteilung der patientenbezogenen Parameter

Parameter	Kategorie	Anzahl	%
Patienten gesamt		43.116	100
Geschlecht	Männlich	21.937	50,9
	Weiblich	21.179	49,1
Entbindungsart	Vaginal	4.565	10,6
	Geplante Sectio	36.078	83,7
	Notsectio	2.473	5,7
Reifegrad	AGA	29.473	68,4
	SGA	12.207	28,3
	LGA	1.266	2,9
	≤ 22. Gestationswoche*	170	0,4

Tabelle 3 (Fortführung): Verteilung der patientenbezogenen Parameter

Parameter	Kategorie	Anzahl	%
Entbindungsort	Im Krankenhaus	32.333	75,0
	Aufnahme ins Krankenhaus < 72h postpartal	1.533	3,6
	Aufnahme ins Krankenhaus ≥ 72h postpartal	1.564	3,6
	Keine Angaben	7.686	17,8
Geburtsgewicht (in Gramm)	< 500	1.379	3,2
	500 - 749	6.535	15,2
	750 - 999	9.734	22,6
	1.000 - 1.249	10.375	24,1
	1.250 - 1.499	15.093	35,0
Gestationsalter (in Wochen)	< 27	11.023	25,6
	27 - 28	9.884	22,9
	29 - 30	11.229	26,0
	> 30	10.980	25,5
Mehrlingsgeburt	Nein	29.939	69,4
	Ja	13.177	30,6

* Reifegrad des Kindes ≤ 22. Gestationswoche: keine definierte Perzentile ¹⁰

AGA, Appropriate for gestation age; SGA, Small for gestation age; LGA, Large for gestation age

4.3. Ergebnisse zur Entwicklung einer nosokomialen Sepsis und NEC

Insgesamt entwickelten 6.911 (16,0%) von den 43.116 Kindern während des Beobachtungszeitraumes eine nosokomiale Sepsis. Bei 1.806 (4,2%) Kindern konnte eine laborbestätigte Sepsis nachgewiesen werden (s. Tabelle 4) und bei 1.271 (2,9%) Kindern eine nekrotisierende Enterokolitis (s. Tabelle 5).

Tabelle 4: Entwicklung einer nosokomialen Sepsis (N=43.116 VLBW-Patienten)

Parameter	Anzahl	%
Patienten gesamt	43.116	100
Patienten ohne Sepsis	36.205	84,0
Patienten mit Sepsis	6.911	16,0
Patienten ohne laborbestätigte Sepsis	41.310	95,8
Patienten mit laborbestätigter Sepsis	1.806	4,2

Tabelle 5: Entwicklung einer NEC (N=43.116 VLBW-Patienten)

Parameter	Anzahl	%
Patienten gesamt	43.116	100
Patienten ohne NEC	41.845	97,1
Patienten mit NEC	1.271	2,9

4.4. Ergebnisse zur Letalität innerhalb der Kohortenstudie

Von den insgesamt 43.116 beobachteten Kindern verstarben 2.856 innerhalb des Untersuchungszeitraumes, was einer Gesamtletalität von 6,6% entspricht. Kinder mit einer nosokomialen Sepsis zeigten eine Letalität von 5,6%, bei Kindern mit einer laborbestätigten Sepsis lag die Letalität bei 10,5%, beim Vorliegen einer NEC bei 19,2%. Eine sehr hohe Letalität wurde bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 500g gefunden (35,9%). Auch zeigte sich, dass Kinder, die vor der 27. Gestationswoche geboren wurden, eine höhere Letalität (18,7%) hatten im Vergleich zu Kindern, die nach der 30. Gestationswoche geboren wurden (1,6%). Die Gesamtletalität während des Beobachtungszeitraumes veränderte sich nicht wesentlich.

Die Ergebnisse zur Letalität hinsichtlich der einzelnen Sepsisarten, der NEC sowie der patienten- und abteilungsbezogenen Parameter sind in den Tabellen 6 und 7 dargestellt.

Tabelle 6: Letalität der einzelnen Sepsisarten und der NEC in der gesamten Kohorte (N=43.116 VLBW-Patienten)

Parameter	Anzahl VLBW-Kinder	%	Anzahl verstorbener Kinder	%	Letalität	p °
Patienten gesamt	43.116	100	2.856	100	6,6	
Patienten ohne Sepsis	36.205	84,0	2.466	86,3	6,8	< 0,001
Patienten mit Sepsis	6.911	16,0	390	13,7	5,6	
Patienten ohne laborbestätigte Sepsis	41.310	95,8	2.667	93,4	6,5	< 0,001
Patienten mit laborbestätigter Sepsis	1.806	4,2	189	6,6	10,5	
Patienten ohne NEC	41.845	97,1	2.612	91,5	6,2	< 0,001
Patienten mit NEC	1.271	2,9	244	8,5	19,2	

°: Chi-Quadrat-Test, p<0,05=signifikant

Ergebnisse

Tabelle 7: Letalität innerhalb der Kohortenstudie hinsichtlich der patienten- und abteilungsbezogenen Parameter (N=43.116 VLBW-Patienten)

Parameter	Kategorie	Anzahl VLBW-Kinder	%	Anzahl verstorbenen Kinder	%	Letalität	p °
Patienten gesamt		43.116	100	2.856	100	6,6	
Geburtsgewicht (in Gramm)	< 500	1.379	3,2	495	17,3	35,9	<0,001
	500 - 749	6.535	15,2	1.219	42,7	18,7	
	750 - 999	9.734	22,6	654	22,9	6,7	
	1.000 - 1.249	10.375	24,1	270	9,5	2,6	
	1.250 - 1.499	15.093	35,0	218	7,6	1,4	
Gestationsalter (in Wochen)	< 27	11.023	25,6	2.056	72,0	18,7	<0,001
	27 - 28	9.884	22,9	427	15,0	4,3	
	29 - 30	11.229	26,0	202	7,1	1,8	
	> 30	10.980	25,5	171	6,0	1,6	
Geschlecht	Männlich	21.937	50,9	1.645	57,6	7,5	<0,001
	Weiblich	21.179	49,1	1.211	42,4	5,7	
Reifegrad	AGA	29.473	68,4	1.928	67,5	6,5	<0,001
	SGA	12.207	28,3	700	24,5	5,7	
	LGA	1.266	2,9	140	4,9	11,1	
	≤ 22. Gestations-woche*	170	0,4	88	3,1	51,8	
Mehrlingsgeburt	Nein	29.939	69,4	2.010	70,4	6,7	0,259
	Ja	13.177	30,6	846	29,6	6,4	
Entbindungsart	Vaginal	4.565	10,6	570	20,0	12,5	<0,001
	Geplante Sectio	36.078	83,7	1.979	69,3	5,5	
	Notsectio	2.473	5,7	307	10,7	12,4	

Ergebnisse

Tabelle 7 (Fortführung): Letalität innerhalb der Kohortenstudie hinsichtlich der patienten- und abteilungsbezogenen Parameter (N=43.116 VLBW-Patienten)

Parameter	Kategorie	Anzahl VLBW-Kinder	%	Anzahl verstorbener Kinder	%	Letalität	p °
Entbindungsort	Im Krankenhaus	32.333	75,0	2.102	73,6	6,5	< 0,001
	Aufnahme ins Krankenhaus < 72h postpartal	1.533	3,6	156	5,5	10,2	
	Aufnahme ins Krankenhaus ≥ 72h postpartal	1.564	3,6	79	2,8	5,1	
	Keine Angaben	7.686	17,8	519	18,2	6,8	
Level der neonatolog. Abteilung	Geburtsklinik	719	1,7	40	1,4	5,6	< 0,001
	Klinik mit perinatalem Schwerpunkt	307	0,7	14	0,5	4,6	
	Perinatales Zentrum Level I	40.198	93,2	2.762	96,7	6,9	
	Perinatales Zentrum Level II	1.892	4,4	40	1,4	2,1	
Art des Krankenhauses	Akademisches Lehrkrankenhaus	25.115	58,2	1.644	57,6	6,5	0,644
	Universitätskrankenhaus	13.541	31,4	904	31,7	6,7	
	Anderes Krankenhaus	4.460	10,3	308	10,8	6,9	
Bettenanzahl innerhalb der Abteilung	< 20 Betten	16.687	38,7	958	33,5	5,7	< 0,001
	≥ 20 Betten	26.429	61,3	1.898	66,5	7,2	

Ergebnisse

Tabelle 7 (Fortführung): Letalität innerhalb der Kohortenstudie hinsichtlich der patienten- und abteilungsbezogenen Parameter (N=43.116 VLBW-Patienten)

Parameter	Kategorie	Anzahl VLBW-Kinder	%	Anzahl verstorbener Kinder	%	Letalität	p °
Anzahl der VLBW-Kinder im Jahr 2010	< 30 Fälle	9.579	22,2	617	21,6	6,4	< 0,001
	30-59 Fälle	18.553	43,0	1.290	45,2	7,0	
	60-89 Fälle	6.933	16,1	520	18,2	7,5	
	≥ 90 Fälle	8.051	18,7	429	15,0	5,3	
Jahr des Surveillancebeginns	2000	608	1,4	34	1,2	5,6	0,041
	2001	958	2,2	62	2,2	6,5	
	2002	1.075	2,5	63	2,2	5,9	
	2003	1.300	3,0	81	2,8	6,2	
	2004	1.524	3,5	114	4,0	7,5	
	2005	1.668	3,9	116	4,1	7,0	
	2006	3.804	8,8	282	9,9	7,4	
	2007	5.926	13,7	430	15,1	7,3	
	2008	6.362	14,8	442	15,5	6,9	
	2009	6.860	15,9	408	14,3	5,9	
	2010	7.033	16,3	440	15,4	6,3	
	2011	5.998	13,9	384	13,4	6,4	

°: Chi-Quadrat-Test, p<0,05=signifikant;

AGA, Appropriate for gestation age; SGA, Small for gestation age; LGA, Large for gestation age

4.5. Assoziation zwischen Geburtsgewicht und Letalität

Von den 43.116 beobachteten Kindern wurden 1.379 (3,2%) mit einem Geburtsgewicht von unter 500g geboren. 495 Kinder davon verstarben (das sind 17,3% aller verstorbenen Kinder) während des Untersuchungszeitraumes, wodurch sich bei diesen Kindern eine Letalität von 35% ergibt (s. Tabelle 8). Mit einem Geburtsgewicht von unter 750g wurden insgesamt 7.914 (18,4%) Kinder geboren, von denen 1.714 verstarben (das sind 60% aller verstorbenen Kinder), so dass bei dieser Patientengruppe eine Letalität von 21,7% resultiert. Beide Ergebnisse sind mit einem p-Wert $< 0,001$ als statistisch signifikant zu erachten.

Abbildung 1 beschreibt die Letalität in Abhängigkeit des Geburtsgewichts, wobei deutlich zu erkennen ist, dass der Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Letalität nicht linear ist. In den weiteren Analysen wurde zur besseren Abstufung eine Kategorisierung des Geburtsgewichts in Gruppen vorgenommen ($<500/500-749/750-999/1.000-1.249/1.250-1.499$ g).

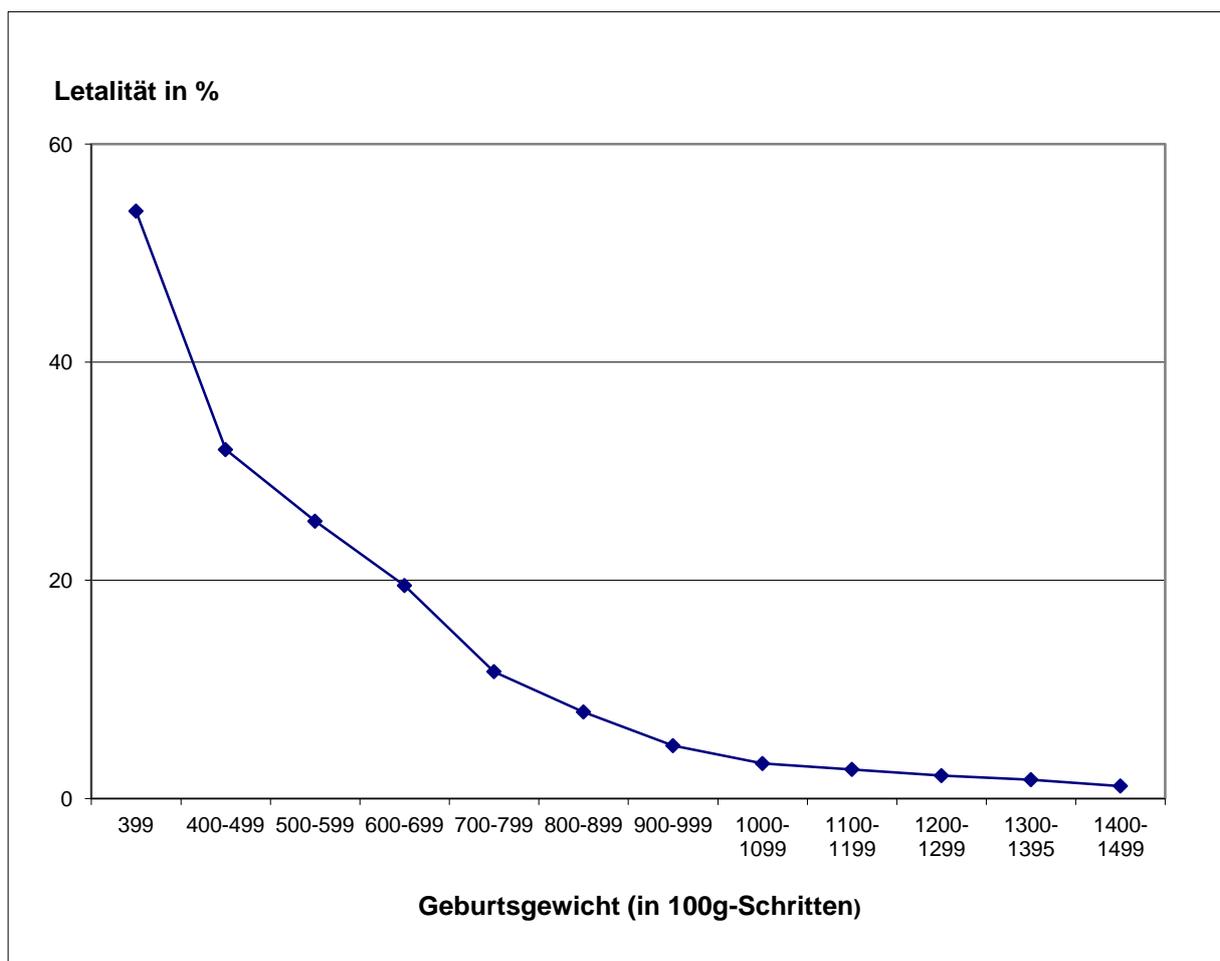


Abbildung 1: Letalität in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht

Tabelle 8: Letalität in den Geburtsgewichtsklassen unter 750g

Parameter	Anzahl VLBW-Kinder	%	Anzahl verstorbener Kinder	%	Letalität
Geburtsgewicht < 500g	1.379	3,2	495	17,3	35,9
Geburtsgewicht ≥ 500g	41.737	96,8	2.361	82,7	5,7
Geburtsgewicht < 750g	7.914	18,4	1.714	60,0	21,7
Geburtsgewicht ≥ 750g	35.202	81,6	1.142	40,0	3,2

4.6. Assoziation zwischen Gestationsalter und Letalität

Wie Tabelle 7 zu entnehmen ist, wurden 11.023 Kinder (25,6%) vor der 27. Gestationswoche geboren. Davon verstarben 2.056 (das sind 72% aller verstorbenen Kinder), so dass sich daraus eine Letalität von 18,7% ergibt. Annähernd genauso viele Kinder (11.229) kamen während des Untersuchungszeitraumes mit einem Gestationsalter von 29 bis 30 Wochen auf die Welt, jedoch war die Letalität mit 1,8% bei dieser Patientengruppe fast 10-mal niedriger als bei Kindern mit einem Gestationsalter von weniger als 27 Wochen. Es zeigte sich, dass bei niedrigem Gestationsalter ein signifikant höheres Risiko hinsichtlich der Letalität bestand ($p < 0,001$). Abbildung 2 demonstriert die Letalität in Abhängigkeit des Gestationsalters.

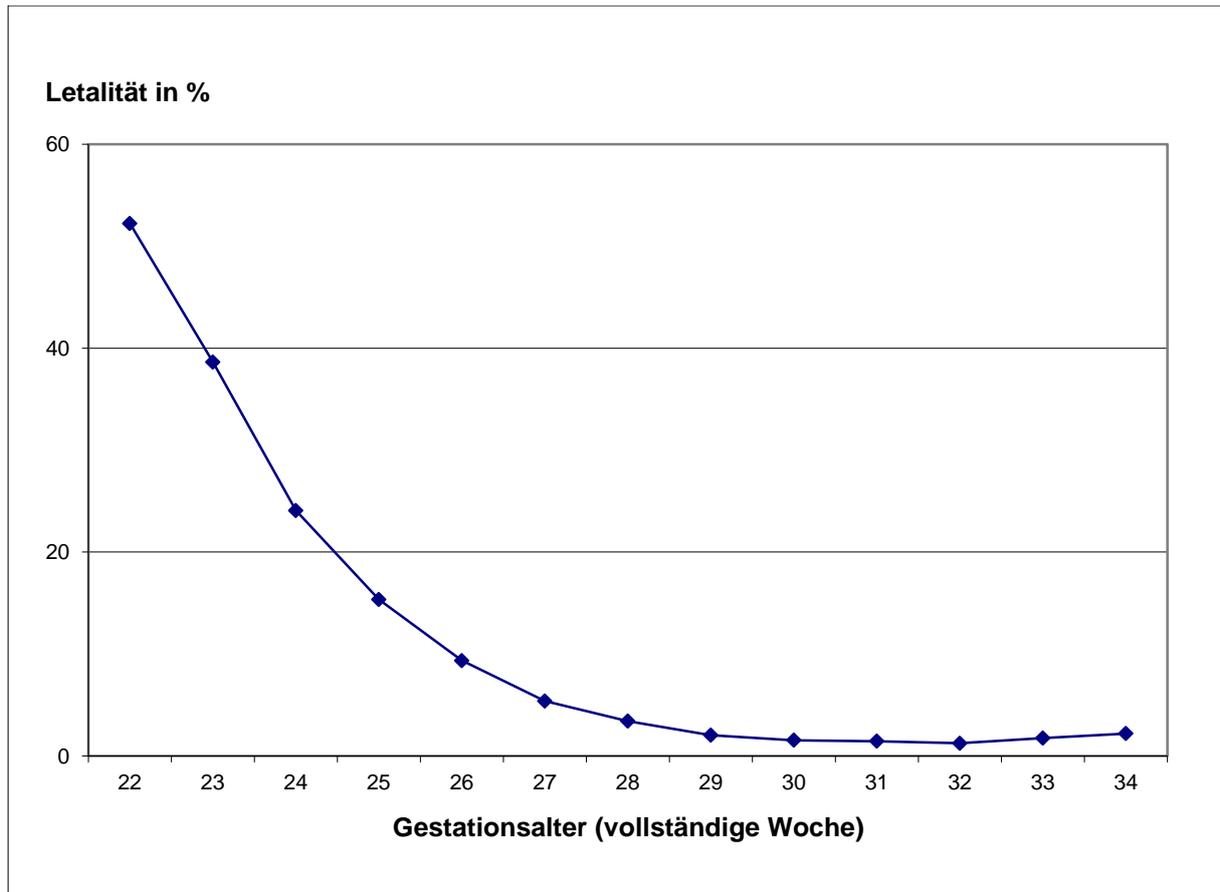


Abbildung 2: Letalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter

4.7. Durchschnittliche Liegedauer der Patienten und Zeit bis zum Auftreten der ersten nosokomialen Infektion

Die Liegedauer aller 43.116 VLBW-Kinder auf den neonatologischen Intensivstationen bis zum Ende der Surveillance, d.h. bis zum Erreichen von 1.800g, bis zur Verlegung oder Tod des Kindes, betrug im Median 33 Tage. Die Liegedauer der 2.856 Kinder, die während dieses Zeitraumes verstarben, lag im Median bei 6 Tagen. Kinder, die bis zum Erreichen von 1.800g bzw. bis zu ihrer Verlegung beobachtet wurden, hatten hingegen im Median eine Liegedauer von 34 Tagen.

Die nosokomiale Sepsis trat bei den 6.911 erkrankten Kindern im Median nach 15 Tagen auf, die laborbestätigte Sepsis und die NEC nach 16 Tagen.

Tabellen 9 und 10 stellen die Liegedauer der Patienten auf neonatologischen Intensivstationen und die Zeit bis zum Auftreten der jeweils ersten nosokomialen Infektionsart bzw. NEC dar

Tabelle 9: Liegedauer der Patienten auf neonatologischen Intensivstationen

Parameter	Anzahl VLBW-Kinder	Median	Interquartile range
Liegedauer (in Tagen) bis zum Erreichen von 1.800g/Verlegung/Tod des Kindes			
Patienten gesamt	43.116	33	(22-49)
Patienten verstorben	2.856	6	(2-15)
Patienten bis zum Erreichen von 1800g/Verlegung	40.260	34	(24-51)

Tabelle 10: Zeit bis zum Auftreten der ersten nosokomialen Infektion bzw. NEC

Parameter	Anzahl VLBW-Kinder	Median	Interquartile range
Zeitdauer (in Tagen) bis zum Auftreten der ersten nosokomialen Infektion			
Nosokomiale Sepsis	6.911	15	(11-24)
Laborbestätigte Sepsis	1.806	16	(10-26)
NEC	1.271	16	(10-27)

4.8. Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse der Kohortenstudie

4.8.1. Ergebnisse der multivariablen Risikofaktorenanalyse für Letalität ohne die zeitabhängigen Variablen Sepsis/NEC

Für die multivariable Risikofaktorenanalyse im Rahmen der Kohortenstudie wurden die Daten aller 43.116 Patienten analysiert.

Tabelle 11 stellt die Ergebnisse der multivariablen Cox-Proportional Hazard Regression ohne die zeitabhängigen Variablen Sepsis/NEC dar. Es zeigte sich, dass gegenüber den Kindern mit der Geburtsgewichtgruppe 1.250-1.499g alle Kinder in den niedrigeren Geburtsgewichtgruppen ein signifikant höheres Letalitätsrisiko hatten. In der Geburtsgewichtgruppe < 500g war das Hazard Ratio (HR) zu versterben 11,70 (95% Konfidenzintervall (KI) 8,97-15,24), das heißt, Neugeborene < 500g hatten ein 11,7-fach erhöhtes Risiko zu versterben gegenüber Neugeborenen in der Geburtsgewichtgruppe 1.250-1.499g. Neben niedrigem Geburtsgewicht waren auch geringes Gestationsalter, männliches Geschlecht und die Entbindungsarten „vaginal“ und „Notsectio“ mit einem signifikant höheren Risiko zu versterben assoziiert.

Diese und alle weiteren signifikanten patienten- und abteilungsbezogenen Risikofaktoren, nach denen die zeitabhängigen Variablen Sepsis/NEC in den weiteren Regressions-Analysen adjustiert wurden, sind Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Ergebnisse der multivariablen Cox-Proportional Hazard Risikofaktorenanalyse hinsichtlich der Letalität mit den zeitunabhängigen patienten-und abteilungsbezogenen Parametern

Parameter	Kategorie	HR	95% KI	p °
Geburtsgewicht (in Gramm)	1.250-1.499 = Referenz	1,00		
	< 500	11,70	(8,97-15,24)	<0,001
	500 - 749	5,28	(4,23-6,60)	<0,001
	750 - 999	2,30	(1,87-2,83)	<0,001
	1.000 - 1.249	1,42	(1,16-1,72)	<0,001
Gestationsalter (in Wochen)	>30 = Referenz	1,00		
	< 27	2,54	(1,98-3,27)	<0,001
	27 - 28	1,21	(0,97-1,52)	0,099
	29 - 30	0,80	(0,64-0,99)	0,041
Geschlecht	Männlich	1,43	(1,32-1,54)	<0,001
Reifegrad	AGA = Referenz	1,00		
	SGA	0,85	(0,76-0,96)	0,008
	LGA	1,58	(1,32-1,89)	<0,001
	≤ 22. Gestationswoche*	2,49	(1,98-3,13)	<0,001
Entbindungsort	Im Krankenhaus = Referenz	1,00		
	Aufnahme ins Krankenhaus < 72h postpartal	1,49	(1,26-1,75)	<0,001
	Aufnahme ins Krankenhaus ≥ 72h postpartal	0,54	(0,43-0,68)	<0,001
	Keine Angaben	1,16	(1,05-1,28)	0,003

Tabelle 11 (Fortführung): Ergebnisse der multivariablen Cox-Proportional Hazard Risikofaktorenanalyse hinsichtlich der Letalität mit den zeitunabhängigen patienten-und abteilungsbezogenen Parametern

Parameter	Kategorie	HR	95% KI	p °
Art des Krankenhauses	Universitätskrankenhaus = Referenz	1,00		
	Akademisches Lehrkrankenhaus	1,15	(1,06-1,25)	<0,001
	Anderes Krankenhaus	1,34	(1,17-1,53)	<0,001
Bettenanzahl innerhalb der Abteilung	> 20 Betten	1,26	(1,16-1,37)	<0,001
Anzahl der VLBW-Kinder 2010	30-59 Fälle = Referenz	1,00		
	0-29 Fälle	1,30	(1,18-1,44)	<0,001
	60-89 Fälle	1,03	(0,93-1,15)	0,534
	≥ 90 Fälle	0,63	(0,56-0,71)	<0,001
Entbindungsart	Sectio geplant = Referenz	1,00		
	Vaginal	1,47	(1,34-1,63)	<0,001
	Notsectio	1,87	(1,65-2,11)	<0,001
Mehrlingsgeburt	Einling= Referenz	1,00		
	Mehrling	1,31	(1,2-1,42)	<0,001

HR, Hazard ratio; KI, Konfidenzintervall; AGA, Appropriate for gestation age; SGA, Small for gestation age; LGA, Large for gestation age;

* Reifegrad des Kindes ≤ 22. Gestationswoche: keine definierte Perzentile ¹⁰

°: Chi-Quadrat-Test, p<0,05=signifikant

4.8.2. Ergebnisse der einfachen und adjustierten Cox-Proportional Hazard Regression für die Sepsis und NEC

Sepsis

Das einfache Hazard Ratio der Cox-Proportional Hazard Regressionanalyse für das Outcome Letalität war für die Infektionsart Sepsis 2,76 (95% KI 2,43-3,15) (s. Tabelle 12).

Adjustiert nach den unabhängigen (zeitunabhängigen) Risikofaktoren in Tabelle 11 ergibt sich ein adjustiertes HR von 1,83 (95% KI 1,61-2,08). Kinder mit einer nosokomialen Sepsis hatten ein 1,83-fach höheres Risiko zu versterben als Kinder ohne Sepsis.

Laborbestätigte Sepsis

Beim Vorliegen einer laborbestätigten Sepsis hingegen war das adjustierte Risiko 3,24-fach erhöht (95% KI 2,76-3,82).

NEC

Ein deutlich erhöhtes Letalitätsrisiko konnte bei Kindern mit einer diagnostizierten NEC gezeigt werden. Für diese Kinder ergab sich ein adjustiertes HR von 6,35 (95% KI 5,47-7,38). Diese Kinder hatten somit ein 6,35-fach höheres Risiko zu versterben als Kinder, bei denen keine NEC vorlag (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die gesamte Kohorte mit der zeitabhängigen Variablen „NI“ für die verschiedenen NI-Arten, adjustiert nach den in Tabelle 11 aufgezeichneten Risikofaktoren (N=43.116 VLBW-Patienten)

Parameter	Anzahl VLBW-Kinder	Letalität	Cox-Regression: Einfaches Hazard Ratio, 95% KI, p-Wert	Cox-Regression: Adjustiertes Hazard Ratio, 95% KI, p-Wert
Patienten gesamt	43.116	6,62		
Modell für Sepsis				
Patienten ohne Sepsis	36.205	6,81		
Patienten mit Sepsis	6.911	5,64	2,76 (2,43-3,15) p< 0,001	1,83 (1,61-2,08) p< 0,001
Modell für laborbestätigte Sepsis				
Patienten ohne laborbestätigte Sepsis	41.310	6,46		
Patienten mit laborbestätigter Sepsis	1.806	10,47	4,83 (4,10-5,68) p< 0,001	3,24 (2,76-3,82) p< 0,001
Modell für NEC				
Patienten ohne NEC	41.845	6,24		
Patienten mit NEC	1.271	19,20	10,16 (8,74-11,82) p< 0,001	6,35 (5,47-7,38) p< 0,001

KI, Konfidenzintervall; p<0,05=signifikant

4.9. Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studien für die Sepsis und NEC

Im Rahmen der gematchten Fall-Kontroll-Studie wurden für die Sepsis, laborbestätigte Sepsis und NEC drei Fall-Kontroll-Studien durchgeführt. Die Tabellen 13 bis 15 zeigen die Verteilung der untersuchten Parameter für die drei Studien für die entsprechenden NI-Arten.

4.9.1. Ergebnisse der multivariablen bedingten logistischen Regressionsanalyse der Fall-Kontroll-Studien

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der bedingten logistischen Regressionsanalysen für die Letalität und attributable mortality der drei verschiedenen Infektionsarten.

Sepsis

Für 5.187 an einer Sepsis erkrankte Patienten konnten nach den im Kapitel 3.3. Studiendesign beschriebenen Matching-Kriterien jeweils passende Kontroll-Patienten gefunden werden, was einer Matching-Rate von 75,1% entspricht. Die Letalität in der Fall-Gruppe betrug 4,95%, die in der Kontroll-Gruppe 3,53%, woraus sich für die Sepsis eine attributable mortality von 1,43% (95% KI 0,69-2,17) ergab. Das nach dem Risikofaktor „Geburtsgewicht“ adjustierte Odds Ratio (OR) betrug 1,28 (95% KI 1,00-1,64). Kinder mit einer Sepsis hatten demnach ein 1,28-fach höheres Risiko zu versterben als Kinder ohne Sepsis.

Laborbestätigte Sepsis

Es war möglich 1.511 (83,7%) Patienten mit einer laborbestätigten Sepsis zu matchen. Die Letalität der Fall-Gruppe lag bei 9,53%, die der Kontroll-Gruppe bei 3,04%, so dass sich eine attributable mortality der laborbestätigten Sepsis von 6,49% ergab. Das einfache und adjustierte Odds Ratio betrug 3,97 (95% KI 2,71-5,82), wobei keine weiteren unabhängigen Risikofaktoren identifiziert wurden. Patienten mit einer laborbestätigten Sepsis hatten ein fast 4-fach höheres Risiko zu versterben als Patienten ohne laborbestätigte Sepsis.

NEC

Von den insgesamt 1.271 an einer NEC erkrankten VLBW-Kindern konnte für 1.092 (85,9%) Kinder ein Matching durchgeführt werden. In der Fall-Gruppe betrug die Letalität 18,22%, in der Kontroll-Gruppe 3,57%. Die attributable mortality lag bei 14,65% (95% KI 12,22-17,09). Das Odds Ratio (einfach und adjustiert ohne weitere

Ergebnisse

Risikofaktoren) war 7,96 (95% KI 5,16-12,28), womit sich für die NEC im Vergleich zur laborbestätigten Sepsis ein fast doppelt so großes Letalitätsrisiko ergab.

Tabelle 13: Fall-Kontroll-Studie Sepsis

		Fall-Gruppe			Kontroll-Gruppe			
Parameter	Kategorie	Anzahl VLBW	Anzahl verstor-bener	Letalitäts	Anzahl VLBW	Anzahl verstor-bener	Letalitäts	P °
Patienten gesamt		5.187	257	5,0	5.187	183	3,5	
Geburtsgewicht (in Gramm)	<500	292	44	15,1	172	28	16,3	<0,001
	500-749	1.347	112	8,3	1.002	89	8,9	
	750-999	1.601	59	3,7	1.693	46	2,7	
	1.000-1.249	1.081	24	2,2	1.257	15	1,2	
	1.250-1.499	866	18	2,1	1.063	5	0,5	
Gestationsalter (in Wochen)	<27	2.070	159	7,7	1.978	144	7,3	0,278
	27-28	1.560	57	3,7	1.624	26	1,6	
	29-30	1.022	27	2,6	1.053	10	0,9	
	>30	535	14	2,6	532	3	0,6	
Geschlecht	Männlich	2.822	141	5,0	2.822	108	3,8	1,000
	Weiblich	2.365	116	4,9	2.365	75	3,2	
Mehrlingsgeburt	Nein	3.685	179	4,9	3.579	137	3,8	0,023
	Ja	1.502	78	5,2	1.608	46	2,9	
Entbindungsart	Geplante Sectio	4.652	214	4,6	4.652	150	3,2	1,000
	Vaginal	386	33	8,5	386	24	6,2	
	Notsectio	149	10	6,7	149	9	6,0	
Reifegrad	AGA	3.662	162	4,4	3.982	131	3,3	<0,001
	SGA	1.368	88	6,4	966	45	4,7	
	LGA	150	4	2,7	234	6	2,6	
	≥ 22GW*	7	3	42,9	5	1	20,0	

Ergebnisse

Tabelle 13 (Fortführung): Fall-Kontroll-Studie Sepsis

Entbindungsort	Keine Angaben	1.185	53	4,5	1.197	37	3,1	<0,001
	Im Krankenhaus	3.742	191	5,1	3.650	129	3,5	
	Verlegung ins KH <72h postpartal	149	10	6,7	160	4	2,5	
	Verlegung ins KH ≥72h postpartal	111	3	2,7	180	13	7,2	
Art des Krankenhauses	Universitätskrankenhaus	2.038	97	4,8	2.038	90	4,4	1,000
	Akadem. KH	2.776	135	4,9	2.776	84	3,0	
	Anderes KH	373	25	6,7	373	9	2,4	
Level der neonatolog. Abteilung	Level I	5.011	252	5,0	5.011	183	3,7	1,000
	Level II	108	5	4,6	108	0	0,0	
	Neonatologisches Zentrum	5	0	0,0	5	0	0,0	
	Geburtsklinik	63	0	0,0	63	0	0,0	
Anzahl VLBW-Kinder 2010	<30	908	50	5,5	908	42	4,6	1,000
	30-59	2.109	100	4,7	2.109	62	2,9	
	60-89	1.003	66	6,6	1.003	42	4,2	
	≥90	1.167	41	3,5	1.167	37	3,2	
Bettenanzahl in der Abteilung	<20	1.695	76	4,5	1.695	42	2,5	1,000
	≥20	3.492	181	5,2	3.492	141	4,0	
Liegedauer (Tage)	<22	341	122	35,8	420	94	22,4	<0,001
	22-35	977	54	5,5	1.248	52	4,2	
	36-49	1.166	32	2,7	1.335	20	1,5	
	>49	2.703	49	1,8	2.184	17	0,8	

Tabelle 13 (Fortführung): Fall-Kontroll-Studie Sepsis

Jahr des Surveillance- beginns	2000	138	8	5,8	98	2	2,0	0,318
	2001	167	8	4,8	172	6	3,5	
	2002	169	7	4,1	181	5	2,8	
	2003	181	10	5,5	176	4	2,3	
	2004	215	10	4,7	212	2	0,9	
	2005	256	12	4,7	258	11	4,3	
	2006	480	15	3,1	452	26	5,8	
	2007	721	47	6,5	696	31	4,5	
	2008	741	49	6,6	762	30	3,9	
	2009	811	40	4,9	792	27	3,4	
	2010	792	34	4,3	813	24	3,0	
	2011	516	17	3,3	575	15	2,6	

*: < 22. Gestationswoche: keine definierte Perzentile ¹⁰; KH, Krankenhaus

°: Chi-Quadrat-Test, Vergleich der Verteilung zwischen Fall- und Kontroll-Gruppe, $p < 0,05$ = statistisch signifikant

Tabelle 14: Fall-Kontroll-Studie laborbestätigte Sepsis

		Fall-Gruppe			Kontroll-Gruppe			
Parameter	Kategorie	Anzahl VLBW	Anzahl verstorbener	Letalität	Anzahl VLBW	Anzahl verstorbener	Letalität	P °
Patienten gesamt		1.511	144	9,5	1.511	46	3,0	
Geburtsgewicht (in Gramm)	<500	84	15	17,9	56	6	10,7	0,008
	500-749	433	71	16,4	398	25	6,3	
	750-999	460	34	7,4	457	13	2,8	
	1.000-1.249	257	12	4,7	319	1	0,3	
	1.250-1.499	277	12	4,3	281	1	0,4	
Gestationsalter (in Wochen)	<27	687	96	14,0	672	39	5,8	0,933
	27-28	381	27	7,1	395	4	1,0	
	29-30	293	14	4,8	292	2	0,7	
	>30	150	7	4,7	152	1	0,7	
Geschlecht	Männlich	798	78	9,8	798	30	3,8	1,000
	Weiblich	713	66	9,3	713	16	2,2	
Mehrlingsgeburt	Nein	1.079	101	9,4	1.024	30	2,9	0,030
	Ja	432	43	10,0	487	16	3,3	
Entbindungsart	Geplante Sectio	1.301	114	8,8	1.301	37	2,8	1,000
	Vaginal	158	23	14,6	158	5	3,2	
	Notsectio	52	7	13,5	52	4	7,7	
Reifegrad	AGA	1.121	105	9,4	1156	33	2,9	0,025
	SGA	344	36	10,5	291	11	3,8	
	LGA	46	3	6,5	62	1	1,6	
	≥ 22GW*	0	0	0,0	2	1	50,0	

Ergebnisse

Tabelle 14 (Fortführung): Fall-Kontroll-Studie laborbestätigte Sepsis

Entbindungsort	Keine Angaben	353	32	9,1	359	12	3,3	0,350
	Im Krankenhaus	1.092	105	9,6	1078	33	3,1	
	Verlegung ins KH <72h postpartal	35	4	11,4	29	0	0,0	
	Verlegung ins KH ≥72h postpartal	31	3	9,7	45	1	2,2	
Art des Krankenhauses	Universitätskrankenhaus	523	48	9,2	523	19	3,6	1,000
	Akadem. KH	862	79	9,2	862	23	2,7	
	Anderes KH	126	17	13,5	126	4	3,2	
Level der neonatolog. Abteilung	Level I	1.455	141	9,7	1.455	46	3,2	1,000
	Level II	29	3	10,3	29	0	0,0	
	Neonatologisches Zentrum	1	0	0,0	1	0	0,0	
	Geburtsklinik	26	0	0,0	26	0	0,0	
Anzahl VLBW-Kinder 2010	<30	272	27	9,9	272	5	1,8	1,000
	30-59	650	55	8,5	650	20	3,1	
	60-89	317	45	14,2	317	18	5,7	
	≥90	272	17	6,3	272	3	1,1	
Bettenanzahl in der Abteilung	<20	551	40	7,3	551	13	2,4	1,000
	≥20	960	104	10,8	960	33	3,4	
Liegedauer (Tage)	<22	138	80	58,0	104	17	16,3	<0,001
	22-35	296	27	9,1	323	13	4,0	
	36-49	293	18	6,1	337	6	1,8	
	>49	784	19	2,4	747	10	1,3	

Ergebnisse

Tabelle 14 (Fortführung): Fall-Kontroll-Studie laborbestätigte Sepsis

Jahr des Surveillance- beginns	2000	45	3	6,7	30	3	10,0	0,790
	2001	47	5	10,6	62	2	3,2	
	2002	48	3	6,3	50	2	4,0	
	2003	56	3	5,4	49	0	0,0	
	2004	70	7	10,0	67	1	1,5	
	2005	73	7	9,6	77	3	3,9	
	2006	125	12	9,6	131	8	6,1	
	2007	221	30	13,6	203	6	3,0	
	2008	217	23	10,6	220	7	3,2	
	2009	235	18	7,7	249	5	2,0	
	2010	221	19	8,6	218	7	3,2	
	2011	153	14	9,2	155	2	1,3	

*: < 22. Gestationswoche: keine definierte Perzentile ¹⁰; KH, Krankenhaus

°: Chi-Quadrat-Test, Vergleich der Verteilung zwischen Fall- und Kontroll-Gruppe, $p < 0,05$ = statistisch signifikant

Ergebnisse

Tabelle 15: Fall-Kontroll-Studie NEC

		Fall-Gruppe			Kontroll-Gruppe			
Parameter	Kategorie	Anzahl VLBW	Anzahl verstor-bener	Leta-lität	Anzahl VLBW	Anzahl verstor-bener	Leta-lität	P °
Patienten gesamt		1.092	199	18,2	1.092	39	3,6	
Geburtsgewicht (in Gramm)	<500	86	27	31,4	59	7	11,9	0,018
	500-749	366	97	26,5	333	27	8,1	
	750-999	328	53	16,2	328	4	1,2	
	1.000-1.249	177	13	7,3	215	0	0,0	
	1.250-1.499	135	9	6,7	157	1	0,6	
Gestationsalter (in Wochen)	<27	567	144	25,4	557	36	6,5	0,928
	27-28	253	31	12,3	266	2	0,8	
	29-30	172	17	9,9	172	1	0,6	
	>30	100	7	7,0	97	0	0,0	
Geschlecht	Männlich	571	111	19,4	571	20	3,5	1,000
	Weiblich	521	88	16,9	521	19	3,6	
Mehrlingsgeburt	Nein	742	135	18,2	716	24	3,4	0,238
	Ja	350	64	18,3	376	15	4,0	
Entbindungsart	Geplante Sectio	933	157	16,8	933	28	3,0	1,000
	Vaginal	108	31	28,7	108	7	6,5	
	Notsectio	51	11	21,6	51	4	7,8	
Reifegrad	AGA	766	141	18,4	819	26	3,2	0,006
	SGA	285	54	18,9	221	10	4,5	
	LGA	39	4	10,3	46	2	4,3	
	≥ 22GW*	2	0	0,0	6	1	16,7	

Ergebnisse

Tabelle 15 (Fortführung): Fall-Kontroll-Studie NEC

Entbindungsort	Keine Angaben	228	52	22,8	233	7	3,0	0,075
	Im Krankenhaus	798	133	16,7	772	30	3,9	
	Verlegung ins KH <72h postpartal	36	5	13,9	34	0	0,0	
	Verlegung ins KH ≥72h postpartal	30	9	30,0	53	2	3,8	
Art des Krankenhauses	Universitätskrankenhaus	425	82	19,3	425	19	4,5	1,000
	Akadem. KH	590	105	17,8	590	16	2,7	
	Anderes KH	77	12	15,6	77	4	5,2	
Level der neonatolog. Abteilung	Level I	1.056	197	18,7	1.056	38	3,6	1,000
	Level II	20	1	5,0	20	0	0,0	
	Neonatologisches Zentrum	3	1	33,3	3	1	33,3	
	Geburtsklinik	13	0	0,0	13	0	0,0	
Anzahl VLBW-Kinder 2010	<30	217	33	15,2	217	11	5,1	1,000
	30-59	471	76	16,1	471	10	2,1	
	60-89	211	59	28,0	211	10	4,7	
	≥90	193	31	16,1	193	8	4,1	
Bettenanzahl in der Abteilung	<20	377	48	12,7	377	8	2,1	1,000
	≥20	715	151	21,1	715	31	4,3	
Liegedauer (Tage)	<22	205	78	38,0	67	13	19,4	<0,001
	22-35	183	63	34,4	205	8	3,9	
	36-49	167	23	13,8	237	9	3,8	
	>49	537	35	6,5	583	9	1,5	

Tabelle 15 (Fortführung): Fall-Kontroll-Studie NEC

Jahr des Surveillance- beginns	2000	19	7	36,8	19	0	0,0	0,889
	2001	25	5	20,0	20	2	10,0	
	2002	25	4	16,0	28	1	3,6	
	2003	35	5	14,3	43	0	0,0	
	2004	51	13	25,5	38	1	2,6	
	2005	48	13	27,1	58	2	3,4	
	2006	128	27	21,1	120	1	0,8	
	2007	146	24	16,4	137	9	6,6	
	2008	142	29	20,4	156	6	3,8	
	2009	187	31	16,6	183	8	4,4	
	2010	183	27	14,8	182	9	4,9	
	2011	103	14	13,6	108	0	0,0	

*: < 22. Gestationswoche: keine definierte Perzentile ¹⁰; KH, Krankenhaus

°: Chi-Quadrat-Test, Vergleich der Verteilung zwischen Fall- und Kontroll-Gruppe, $p < 0,05$ = statistisch signifikant

Ergebnisse

Tabelle 16: Ergebnisse der gematchten Fall-Kontroll-Studien für die Sepsis, laborbestätigte Sepsis und NEC

Parameter	Letalität	Einfache bedingte logistische Regression, Odds Ratio (OR), 95% KI, p-Wert	Adjustierte bedingte logistische Regression, Odds Ratio (OR), 95% KI, p-Wert	Attributable Mortality ^a (pro 100 Patienten) (%), 95% KI	Letalität der nicht gematchten Patienten
Fall-Kontroll-Studie Sepsis: 5.187 von 6.911 VLBW-Kindern (75,1%) gematcht^b					
Patienten ohne Sepsis	3,53				7,36
Patienten mit Sepsis	4,95	1,48 (1,21-1,81) p<0,001	1,28* (1,00-1,64) p= 0,029	1,43 (0,69-2,17)	7,71
Fall-Kontroll-Studie laborbestätigte Sepsis: 1.511 von 1.806 VLBW-Kindern (83,7%) gematcht^b					
Patienten ohne laborbest. Sepsis	3,04				6,59
Patienten mit laborbest. Sepsis	9,53	3,97 (2,71-5,82) p<0,001	3,97** (2,71-5,82) p<0,001	6,49 (4,86- 8,12)	15,25

Tabelle 16 (Fortführung): Ergebnisse der gematchten Fall-Kontroll-Studien für die Sepsis, laborbestätigte Sepsis und NEC

Parameter	Letalität	Einfache bedingte logistische Regression, Odds Ratio (OR), 95% KI, p-Wert	Adjustierte bedingte logistische Regression, Odds Ratio (OR), 95% KI, p-Wert	Attributable Mortality ^a (pro 100 Patienten) (%), 95% KI	Letalität der nicht gematchten Patienten
Fall-Kontroll-Studie NEC: 1.092 von 1.271 VLBW-Kindern (85,9%) gematcht^b					
Patienten ohne NEC	3,57				6,31
Patienten mit NEC	18,22	7,96 (5,16-12,28) p<0,001	7,96** (5,16-12,28) p<0,001	14,65 (12,22-17,08)	25,14

^a: Attributable mortality = Differenz Letalitätsrate Kontroll-Gruppe zu Letalitätsrate Fall-Gruppe, pro 100 gematchte Patienten in %

^b: Für alle Studien galten folgende Matching-Kriterien: gleiche Abteilung, gleiches Geschlecht, gleiche Entbindungsart, Gestationsalter (Abweichung +/- 7 Tage), Liegedauer (Liegedauer der Patienten in der Kontroll-Gruppe entspricht Zeitraum bis zum Auftreten der ersten Infektion in der Fall-Gruppe), Start der Surveillance (Abweichung +/- 365 Tage)

*: adjustiert nach Geburtsgewicht; **: keine Risikofaktoren in der logistischen Regression identifiziert
OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall

5. Diskussion

Auch wenn die Fortschritte in der neonatologischen Intensivmedizin in den letzten Jahren entscheidend dazu beigetragen haben, dass das Überleben selbst sehr kleiner Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500g deutlich verbessert werden konnte, so haben diese Kinder aufgrund ihrer Unreife und der Vielzahl an erforderlichen invasiven Maßnahmen ein erhöhtes Risiko, eine nosokomiale Infektion zu entwickeln⁵². Die nosokomiale Sepsis stellt die wichtigste und häufigste Infektion bei neonatologischen Intensivpatienten dar und ist mit den daraus resultierenden, zumeist lebensbedrohlichen Komplikationen eine wichtige Ursache für Letalität und Morbidität bei dieser Patientengruppe. Studien vorangegangener Jahre konnten zeigen, dass ein niedriges Geburtsgewicht sowie ein geringes Gestationsalter entscheidende Risikofaktoren sind, die zur Entwicklung einer nosokomialen Sepsis beitragen^{15, 30, 37, 53-57}.

Desweiteren stellt die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) eine akute, zumeist lebensbedrohliche Erkrankung bei neonatologischen Intensivpatienten dar, die zu einer erhöhten Letalität und Morbidität beiträgt und deren Inzidenz durch die zunehmende Anzahl an Frühgeborenen, die mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500g (VLBW-Kinder) geboren werden, in den letzten Jahren nicht gesenkt werden konnte^{32, 58-59}.

Das Interesse der Medien in Bezug auf nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen ist groß und gerade wenn es zu Todesfällen auf neonatologischen Intensivstationen kommt, lassen sich zum Teil skandalisierende Berichterstattungen und in der Öffentlichkeit emotional geführte Debatten bezüglich Prävention und Hygienestandards auf neonatologischen Intensivstationen verzeichnen⁶⁰⁻⁶².

Da jedoch gerade die sehr kleinen Frühgeborenen im Allgemeinen ein höheres Letalitätsrisiko im Vergleich zu Reifgeborenen haben, ist es bei Vorliegen eines Todesfalls oft schwierig zu unterscheiden, ob das Kind wegen der Infektion oder mit der Infektion bei durch Frühgeburtlichkeit bestehender Grunderkrankung verstorben ist.

Solide und aussagekräftige Daten, die Angaben zum Letalitätsrisiko und zur attributable mortality der Sepsis und NEC bei Frühgeborenen in Deutschland liefern, lagen zu Beginn dieser Untersuchung nicht vor.

Die vorliegende Studie ist daher mit mehr als 40.000 Patienten im Rahmen des nationalen Infektions-Surveillance-Systems NEO-KISS die erste umfassende Untersuchung zur Letalität und attributable mortality durch nosokomiale Sepsis und nekrotisierende Enterokolitis bei Frühgeborenen unter 1.500g in Deutschland.

5.1. Gesamtletalität

Von den insgesamt 43.116 innerhalb des Untersuchungszeitraumes beobachteten Kindern verstarben 2.856, was einer Gesamtletalität von 6,6% entspricht, wobei sich diese während des gesamten Beobachtungszeitraumes nicht wesentlich veränderte.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Brodie et al.⁶³ im Jahr 2000, die in ihrer Untersuchung bei VLBW-Kindern in den USA eine Gesamtletalität von 6,9% feststellten. Im Vergleich dazu zeigen einige spätere Studien aus verschiedenen Ländern eine höhere Gesamtletalität^{33, 64-67}.

So beschrieben Horbar et al.⁶⁴ in einer großen Studie des Oxford Vermont Networks 2012 Letalitätsraten von 14,3% bis 12,4% im Zeitraum von 2000 bis 2009. Ähnliche Ergebnisse erbrachten auch Rüegger et al.⁶⁶ 2012, die im Rahmen des Schweizer Neonatalen Netzwerkes sich von 1996 bis 2008 kaum verändernde Letalitätsraten bei VLBW-Kindern von 13% feststellen konnten. Für Deutschland stellten im Jahr 2010 Stichtenoth et al.⁶⁵ eine Gesamtletalität bei Frühgeborenen unter 1.500g von nahezu 10% fest. Tabelle 17 gibt einen Überblick über die Gesamtletalitätsraten in den verschiedenen Studien.

Dass ein niedriges Geburtsgewicht und ein geringes Gestationsalter signifikante Einflussfaktoren für die Letalität bei Frühgeborenen sind, konnte bereits in vergangenen Studien gezeigt werden^{18, 55, 68-69}. Auch in der vorliegenden Untersuchung ließ sich erkennen, dass ein niedriges Geburtsgewicht und ein geringes Gestationsalter signifikante Risikofaktoren darstellen, die zu einer erhöhten Letalität beitragen. Die Letalität bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 750g lag bei 21,7%, die Letalität bei Kindern unter 500g bei 35,9%, wobei diese Ergebnisse vergleichbar sind mit den Ergebnissen von Horbar et al.⁶⁴ sowie Kusunde et al.⁶⁷, die in ihren Untersuchungen ebenfalls deutlich höhere Letalitätsraten bei Kindern niedrigerer Geburtsgewichtsklassen verzeichneten.

Tabelle 17: Gesamtletalitätsraten auf neonatologischen Intensivstationen in verschiedenen Studien

Studie	Land	Design	Anzahl der VLBW-Kinder	Gesamtletalität (%)
Brodie et al. ⁶³ 2000	USA	prospektiv, 6 NICUs	1.354	6,9
Luig et al. ³³ 2005	Australien	retrospektiv, Multicenterstudie	4.646	13
Stichtenoth et al. ⁶⁵ 2010	Deutschland	prospektiv, Deutsches Frühgeborenen- Netzwerk	2.221	10
Horbar et al. ⁶⁴ 2012	USA	retrospektiv, Vermont Oxford Network	355.806	2000: 14,3 2009: 12,4
Kusuda et al. ⁶⁷ 2012	Japan	retrospektiv, Multicenterstudie	19.344	2003: 10,8 2008: 8,7
Rüegger et al. 2012	Schweiz	prospektiv, 9 NICUs, Swiss Neonatal Network	3.090	13
Diese Studie	Deutschland	prospektiv, 229 NICUs	43.116	6,6

NICU, neonatologische Intensivstation

5.2. Diskussion der Ergebnisse der Kohortenstudie

5.2.1. Inzidenz der Infektionsarten

Untersucht nach den drei Infektionsarten Sepsis, laborbestätigte Sepsis und NEC zeigten sich in der Kohortenanalyse folgende Inzidenzraten: 6.911 Kinder entwickelten während des Beobachtungszeitraumes mindestens eine Sepsis, was einer Inzidenz von 16% entspricht. Damit liegt das von uns ermittelte Ergebnis im Bereich der von Studien aus Deutschland^{21, 70} und dem Ausland^{13, 17, 20, 71} aufgezeigten Inzidenzraten von 12%-20%. Die Inzidenzraten der laborbestätigten Sepsis und der NEC lagen hingegen deutlich niedriger bei 4,2% für die laborbestätigte Sepsis und 2,9% für die NEC.

Hinsichtlich der NEC ermittelten Isaacs et al.²⁸ in einer prospektive australischen Studie aus dem Jahr 2003 eine ähnliche Inzidenz von 2,3%, wobei die Autoren nachweisen konnten, dass das Auftreten der NEC in starkem Zusammenhang mit dem Auftreten einer nosokomialen Sepsis stand. Ein ähnliches Ergebnis erbrachten auch Luig et al.³³, die in ihrer Studie von 2005 eine NEC-Inzidenz von 3,8% ermittelten.

Im Vergleich dazu zeigen andere Studien wesentlich höhere NEC- Inzidenzraten von 6-11%^{15, 22, 29, 56, 72-75}, die trotz methodischer Unterschiede in den jeweiligen Studiendurchführungen bestätigen konnten, dass eine zunehmende Unreife des Kindes mit einem erhöhten Risiko eine NEC zu entwickeln verbunden war.

5.2.2. Letalitätsraten

In Bezug auf die Letalitätsraten der einzelnen Infektionsarten zeigt sich im Vergleich zu den Inzidenzraten in dieser Studie ein genau umgekehrtes Bild. Die Kinder mit einer Sepsis hatten insgesamt eine Letalität von 5,6%, wohingegen die Letalität in der Gruppe der Kinder mit einer laborbestätigten Sepsis mit 10,5% fast doppelt so hoch war. Die Letalität bei den 1.271 an einer NEC erkrankten Kindern lag bei 19,2%, das Risiko an einer NEC zu versterben war um das 6-fache erhöht (adjustiertes HR 6,35, 95% KI 5,47-7,38).

Dass das Auftreten einer NEC mit einer hohen Letalität verbunden ist, konnte bereits in vielen Studien gezeigt werden^{33, 58, 72, 76-82}. Tabelle 18 gibt einen Überblick über die Letalitätsraten der NEC in den verschiedenen Studien.

So ermittelten Luig et al.³³ bei 4.649 beobachteten VLBW-Kindern eine Letalität der NEC von 30%. Auch Thyoka et al.⁸² kamen zu einem ähnlichen Ergebnis mit einer Letalitätsrate der NEC von 32%.

Fitzgibbons et al.⁷⁸, die in einer großen Studie 2009 an über 70.000 VLBW-Kindern eine Stratifizierung nach vier Geburtsgewichtsklassen vornahmen, ermittelten eine mit abnehmendem Geburtsgewicht ansteigende Inzidenz- und Letalitätsrate der NEC. So stellten sie in der Geburtsgewichtsklasse von 500g-750g eine Letalität von 42% fest, die über 29,4% (751g-1.000g) und 21,3% (1.001g-1.200g) bis auf 15,9% (1.251g-1.500g) abnahm. Das Ergebnis in der hier vorliegenden Arbeit liegt mit 19,2% somit zwischen den Ergebnissen der beiden unteren Geburtsgewichtskategorien von Fitzgibbons et al., da in unserer Untersuchung jedoch keine Stratifizierung nach Geburtsgewichtsklassen hinsichtlich der Letalität der NEC vorgenommen wurde, ist ein direkter Vergleich zwischen den beiden Studien nur eingeschränkt möglich.

Tabelle 18: Letalitätsraten der NEC auf neonatologischen Intensivstationen in verschiedenen Studien

Studie	Land	Design	Anzahl der VLBW-Kinder	Letalitätsrate NEC (%)
Walther et al. ⁷² 1989	Niederlande	prospektiv	1.338	21,9
Lucas et al. ⁷⁹ 1990	Großbritannien	prospektiv, Multicenterstudie	926	26
Bisquera et al. ⁸¹ 2002	USA	gematchte Fall-Kontroll-Studie (49 Fälle/98 Kontrollen)	866	30
Guthrie et al. ⁷⁷ 2003	USA	retrospektiv, 98 NICUs	15.072	12
Luig et al. ³³ 2005	Australien	retrospektiv, Multicenterstudie	4.649	30
Holman et al. ⁵⁸ 2006	USA	retrospektiv, nationale Multicenterstudie	4.463	15
Fitzgibbons et al. ⁷⁸ 2009	USA	prospektiv, Multicenterstudie	71.808	42 (500-750g) 29,4 (751-1.000g) 21,3 (1.001-1.250g) 15,9 (1.251-1.500g)
Rees et al. ⁸⁰ 2009	Großbritannien	prospektiv, 158 NICUs	10.946	13
Thyoka et al. ⁸² 2012	Großbritannien	retrospektiv, 1 NICU	205	32
Diese Studie	Deutschland	prospektiv, 229 NICUs	43.116	19,2

NICU, neonatologische Intensivstation

Im Vergleich der Letalitätsraten zwischen Sepsis und laborbestätigter Sepsis fällt auf, dass die Letalität in der Gruppe der Kinder mit einer laborbestätigten Sepsis fast doppelt so hoch ist, wie die in der Gruppe der Sepsis allgemein. Das Betrachten der Gesamtzahl an Sepsiserkrankungen erlaubt es zwar, dass viele Fälle in die Analyse mit einbezogen werden, jedoch ist das Diagnostizieren einer Sepsis in dieser Patientengruppe anhand der klinischen und laborchemischen Kriterien nicht einfach und mit einer geringeren Spezifität verbunden. Im Falle einer laborbestätigten Sepsis kann man hingegen sicher sein, dass durch den Erregernachweis auch wirklich eine mikrobiologisch verifizierte Sepsis vorliegt, was erklären könnte, warum das Letalitätsrisiko doppelt so hoch wie das für alle betrachteten Sepsisfälle, einschließlich der nur klinisch diagnostizierten Sepsis, ist (adjustiertes HR 1,8 bzw. 3,2).

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Sepsis-Letalitätsrate von 5,6% ist im Gegensatz zu den in Studien der letzten Jahre publizierten Ergebnissen eher gering. So zeigten vorangegangene Studien Letalitätsraten der nosokomialen Sepsis auf neonatologischen Intensivstationen von 11-36%^{12, 16-20, 24, 37, 83} (s. Tabelle 19).

Grund für die großen Unterschiede hinsichtlich der Letalitätsraten der Sepsis zwischen den Ländern sind zum einen die verschiedenen Gesundheitssysteme der jeweiligen Ländern, in denen die Studien durchgeführt wurden, und zum anderen die methodischen Unterschiede der Untersuchungen. So wird in manchen Studien eine Differenzierung zwischen „early-onset“-Sepsis (EOS) und „late-onset“-Sepsis (LOS) gemacht, wobei die „late-onset“-Sepsis von vielen Autoren mit einem 72-Stunden-Intervall bis zum Auftreten der Sepsis mit der nosokomialen Sepsis gleich gesetzt wird^{17, 19, 83-84}.

So ermittelten Hornik et al.⁸³ im Jahr 2012 in einer großen Studie mit 108.000 VLBW-Kindern eine Letalität der „early-onset“-Sepsis von 25,9% und eine Letalität der „late-onset“-Sepsis von 15,1% mit einem 1,3-fach erhöhtem Letalitätsrisiko der „late-onset“-Sepsis (OR 1,3, 95%KI 1,21-1,40), welches damit nur etwas unter dem in der vorliegenden Arbeit ermittelten Letalitätsrisikos liegt (HR 1,83, 95%KI 1,61-2,08).

Da viele Studien nur eine relativ kleine Anzahl an VLBW-Kindern untersuchen, ist zu beachten, dass die ermittelten Untersuchungsergebnisse von zufälligen Häufungen bestimmt sein können und ein Vergleich mit den hier vorliegenden Ergebnissen, bei einer weit umfangreicheren Anzahl an beobachteten Kindern, nur begrenzt möglich ist.

Tabelle 19: Letalitätsraten der nosokomialen Sepsis auf neonatologischen Intensivstationen in verschiedenen Studien

Studie	Land	Design	Anzahl der VLBW-Kinder	Letalitätsrate Sepsis (%)
Stoll et al. ^{19, 85} 1996	USA	retrospektiv, NICUs des Neonatal Research Network	7.861	17 (LOS) 26 (EOS)
Lopez Sastre et al. ²⁰ 2002	Spanien	prospektiv, 27 NICUs	2.088	17,3
Makhoul et al. ¹⁷ 2002	Israel	prospektiv, 28 NICUs, Surveillance-Netzwerk	5.555	16,9
Stoll et al. ¹² 2002	USA	prospektiv, NICUs des Neonatal Research Network	6.956	18 (LOS)
Auriti et al. ¹⁸ 2003	Italien	retrospektiv, 1 NICU	280	16,6
Stoll et al. ²⁴ 2005	USA	retrospektiv, NICUs des Neonatal Research Network	5.999	35 (EOS)
Brito et al. ¹⁶ 2010	Brasilien	prospektiv, 1 NICU, Surveillance-Netzwerk	1.443	11,9
Grisarou-Soen et al. ³⁷ 2012	Israel	retrospektiv, 1 NICU	1.459	8,75
Hornik et al. ⁸³ 2012	USA	retrospektiv, 313 NICUs	108.000	15,1 (LOS) 25,9 (EOS)
Diese Studie	Deutschland	prospektiv, 229 NICUs	43.116	5,6

NICU, neonatologische Intensivstation; EOS, early-onset Sepsis; LOS, late-onset Sepsis

5.2.3. Zeitdauer bis zum Auftreten der Infektion

Die in dieser Studie ermittelte Liegedauer bis zum Tod eines Kindes lag im Median bei 6 Tagen. Sepsis und NEC traten dagegen im Median nach 15 bzw. 16 Tagen auf, was bedeutet, dass gerade schwerstkranke Kinder meist zu Beginn der Surveillance (im Allgemeinen kurz nach der Geburt) verstarben und nicht lange genug überlebten, um möglicherweise eine Sepsis oder NEC zu entwickeln. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Zafar et al.⁵⁴, die in ihrer 2001 publizierten Studie feststellten, dass eine nosokomiale Infektion im Schnitt nach 10 bis 20 Tagen auftrat und die Rate an nosokomialen Infektionen bei verbessertem Überleben der beobachteten Frühgeborenen anstieg.

5.3. Diskussion der Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studien

Um Aussagen darüber machen zu können, ob der Tod eines frühgeborenen Kindes auf eine nosokomiale Infektion zurückzuführen ist, wird die Berechnung der attributable mortality notwendig. Um diese ermitteln zu können, führten wir 1:1 gematchte Fall-Kontroll-Studien für die nosokomiale Sepsis, laborbestätigte Sepsis und NEC durch.

5.3.1. Letalität

Für 5.185 (75,1%) an einer Sepsis erkrankte Kinder konnten jeweils passende Kontroll-Patienten gefunden werden. Die Letalitätsrate in der Fall-Gruppe liegt bei 4,9%, im Vergleich zu 3,5% in der gematchten Kontroll-Gruppe. Die attributable mortality für die Sepsis liegt demnach bei 1,4%.

Bei der Analyse der erkrankten Kinder, für die kein Kontroll-Kind gefunden werden konnte, fällt die hohe Letalität von 7,7% auf, die damit höher ist als die in der gesamten Kohorte gefundene Letalität von 5,6%. Grund hierfür ist die Tatsache, dass es schwierig ist, für sehr unreife Patienten vergleichbare Patienten zu finden, die trotz der Unreife keine nosokomiale Sepsis entwickeln. Die Gruppe der schwerkranken nosokomial infizierten Kinder ist somit in der Fall-Gruppe unterrepräsentiert und führt zu einer Erniedrigung der Letalitätsrate auf 4,9%.

Ein gleiches Bild stellt sich auch hinsichtlich der laborbestätigten Sepsis und der NEC dar. Mit einer Letalität von 9,5% in der Fall-Gruppe der laborbestätigten Sepsis und 18,2% in der Fall-Gruppe der NEC liegen die Ergebnisse ebenfalls unter den in der

Kohortenstudie ermittelten Werten und die Letalität in der Gruppe der gematchten Kinder ist niedriger als in der Gruppe der nicht-gematchten Kinder (Vgl. Tabelle 16).

5.3.2. Attributable mortality

Die attributable mortality der Sepsis in dieser Studie beträgt 1,43%. Da in den Analysen nach strengen Kriterien und einer großen Anzahl an Variablen gematcht wurde, handelt es sich bei dem Ergebnis von 1,43% um die Letalität, die bei den VLBW-Kindern auf die nosokomiale Sepsis zurückzuführen ist. Das nach dem Geburtsgewicht adjustierte Odds Ratio (OR) für Tod beträgt 1,28 mit einem 95%KI von 1,00-1,64. Durch die Entwicklung einer nosokomialen Sepsis hatten die Kinder demnach ein 1,28-fach höheres Risiko zu versterben als die Kinder ohne Sepsis.

Die Analyse für die laborbestätigte Sepsis zeigte eine attributable mortality von 6,49%, das Risiko an dieser Infektion zu versterben war um das 4-fache erhöht (OR 3,97, 95%KI 2,71-5,82). Im Vergleich dazu waren die Werte bei der NEC fast doppelt so hoch. Die attributable mortality lag bei 14,65%, das Odds Ratio betrug 7,96 bei einem 95%KI von 5,16-12,28.

Wie bereits erwähnt, existieren bisher kaum vergleichbare Studien, die Daten zur attributable mortality von Sepsis bzw. NEC bei Frühgeborenen liefern, um einen Vergleich mit den hier vorliegenden Ergebnissen zuzulassen.

Eine Studie aus dem Jahr 2012, welche die attributable mortality der late-onset-Sepsis bei Frühgeborenen auf einer neonatologischen Intensivstation berechnete, wurde von Grisaru-Soen et al. ³⁷ durchgeführt. Demnach ermittelten die Autoren eine attributable mortality von 3,9% bei 101, vor der 37. Gestationswoche geborenen, gematchten Kindern. Obwohl das Studiendesign der gematchten Fall-Kontroll-Studie dem der hier vorliegenden Untersuchung entspricht, ist die Anzahl der beobachteten Kinder in der Untersuchung von Grisaru-Soen et al. doch zu gering, um sie für einen sinnvollen Vergleich nutzen zu können.

Ähnlich sieht es bei älteren Studien aus, die wesentlich höhere Werte der attributable mortality für die Sepsis publizierten, jedoch nur eine sehr geringe Anzahl an Kindern in die Fall-Kontroll-Studien einschlossen. Die Ergebnisse der Studien zur attributable mortality der Sepsis sind in Tabelle 20 zusammengestellt.

So beschrieben Townsend et al. ³⁴ 1981 in einer mit 49 Kindern gematchten Fall-Kontroll-Studie eine attributable mortality der Sepsis von 21%. Pessoa-Silva et al. ³⁵ konnten in einer 2002 publizierten Fall-Kontroll-Studie zeigen, dass die attributable mortality der nosokomialen Sepsis bei 50 gematchten Fällen und Kontrollen 24% beträgt. Auch Kotloff et al. ³⁶ kamen mit einer attributable mortality der nosokomialen Sepsis von 22% zu einem ähnlichen Ergebnis.

Tabelle 20: Attributable mortality der Sepsis in verschiedenen gematchten Fall-Kontroll-Studien

Studie	Land	Design	Anzahl der gematchten VLBW-Kinder	Letalität Fall-Gruppe (%)	Letalität Kontroll-Gruppe (%)	Attributable mortality (%)
Townsend et al. ³⁴ 1981	USA	prospektiv, 1 NICU	49 in Fall-und Kontrollgruppe	27	6	21
Kotloff et al. ³⁶ 1989	USA	prospektiv, 1 NICU	20 in Fallgruppe 130 in Kontrollgruppe	30	5	22
Pessoa-Silva et al. ³⁵ 2002	Brasilien	retrospektiv, 1 NICU	50 in Fall-und Kontrollruppe	32	8	24
Grisaru-Soen et al. ³⁷ 2012	Israel	retrospektiv, 1 NICU	101 in Fall-und Kontrollgruppe	6,9	3	3,9
Diese Studie	Deutsch-land	retrospektiv, 229 NICUs	5187 in Fall-und Kontrollgruppe	4,9	3,5	1,4

NICU, neonatologische Intensivstation

5.4. Vergleich der Ergebnisse in den beiden Studienmethoden

Die vorliegende Untersuchung zur Letalität bei Frühgeborenen ermöglicht durch die umfassende Datenbank von NEO-KISS eine große Anzahl an Patienten in die Analyse einzuschließen und ist mit mehr als 40.000 untersuchten VLBW-Kindern über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren weit umfangreicher als die meisten anderen Studien zu diesem Thema. Um den Einfluss nosokomialer Infektionen auf die Letalität zu untersuchen, wurden in dieser Arbeit zwei Studienmethoden verwendet, deren Vor- und Nachteile nachfolgend erörtert werden.

Mit Hilfe der Kohortenstudie war es möglich, alle Patienten, die nach den im Kapitel 3.4. genannten Einschlusskriterien ausgewählt wurden, in die Analyse einzuschließen und eine große Anzahl an Risikofaktoren zur Berechnung des adjustierten Hazard Ratio zu berücksichtigen. In der Cox-Proportional Hazard Regression wird außerdem die Zeit bis zum Beobachtungsendpunkt (Tod/1.800g oder Entlassung) und die Zeit bis zum Auftreten der Sepsis/NEC als zeitabhängige Variable adäquat berücksichtigt.

Betrachtet man die Letalität in der Grundkohorte zwischen Kindern mit und ohne nosokomiale Infektion (NI), so fällt auf, dass Kinder ohne NI eine höhere Letalität haben als Kinder mit NI. Grund hierfür ist, dass ein großer Teil der Kinder schon kurz nach der Geburt bzw. Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation versterbt, insbesondere bevor sie eine Sepsis/NEC entwickeln könnten. Der Median zu versterben lag bei 6 Tagen und der Median eine Sepsis zu entwickeln bei 15 Tagen. Der größte Teil der Kinder, die zeitig versterben (ohne eine NI entwickelt zu haben), findet sich in der Gruppe der Kinder ohne NI, der Gruppe Kinder mit der höheren Letalität. In der Cox-Regression wird die Zeit dahingehend adäquat berücksichtigt, indem am Liegetag des Auftretens der NI nur alle Kinder zur Berechnung des Hazards berücksichtigt werden, die mindestens auch gleich viele Liegetage hatten. Das ist auch der Grund, warum bei den Matching-Kriterien in den Fall-Kontroll-Studien die Anforderung bestand, dass der Kontroll-Patient mindestens so lange unter Beobachtung sein sollte, wie der Fall-Patient bis zum Auftreten der Sepsis/NEC in der neonatologischen Abteilung lag. Dadurch wurde gewährleistet, dass der Kontroll-Patient wenigsten die gleiche Beobachtungszeit gehabt hat, in der er eine Sepsis/NEC entwickeln konnte. Da eine Berechnung der attributable mortality jedoch mit einer Kohortenstudie nicht möglich ist, war es notwendig, zusätzlich gematchte Fall-Kontroll-Studien durchzuführen.

Durch das paarweise 1:1-Matching in den Fall-Kontroll-Studien eines nosokomial infizierten Kindes mit einem nicht-infizierten Kind sollte sichergestellt werden, dass nur Kinder miteinander verglichen werden, die vor Entwicklung einer nosokomialen Infektion ein möglichst gleiches Risikoprofil hatten. Gleiches Risikoprofil bedeutete in dem Fall gleiche Geburtsumstände und gleicher Entwicklungsstand (Reife bezüglich Gestationsalter). Außerdem sollte der Kontroll-Patient mindestens so lange unter Beobachtung gewesen sein, wie der Fall-Patient bis zum Auftreten der Infektion unter Beobachtung war, d.h. mindestens die gleiche Zeit zum Auftreten einer Infektion gehabt haben wie der Fall-Patient. Je mehr Matching-Kriterien gefordert werden und je strenger diese definiert werden, desto schwieriger wird es für jeden Fall eine Kontrolle zu finden. Gerade für ein sehr unreifes Kind, welches eine nosokomiale Infektion während der Beobachtung entwickelt hat, kann es schwierig sein, ein ebenso unreifes Kontroll-Kind zu finden, das trotz der bestehenden Risikofaktoren keine nosokomiale Infektion entwickelt hat. So war es für ca. 25% der Kinder mit einer Sepsis, für 16% mit einer laborbestätigten Sepsis und für 14 % mit einer NEC nicht möglich, passende „Matching-Partner“ in den jeweiligen Kontroll-Gruppen zu finden. Alle nicht gematchten nosokomial infizierten Kinder und die für die Kontroll-Gruppe nicht berücksichtigten nicht nosokomial infizierten Kinder werden in der nachfolgenden Analyse nicht mit einbezogen, wodurch die gematchten Studie an Informationen verliert. So zeigte sich, dass die Letalität in den Fall-Gruppen der drei untersuchten Infektionsarten letztlich niedriger war als die Letalität in den Gruppen der nicht-gematchten Kinder. Hinsichtlich der Sepsis konnte dieses Problem auch durch ein niedrigeres Odds Ratio von 1,28 in der adjustierten logistischen Regressionsanalyse der Fall-Kontroll-Studie im Vergleich zum Hazard Ratio von 1,83 in der adjustierten Cox-Regressionsanalyse der Kohortenstudie gezeigt werden.

Für die NEC waren die Ergebnisse des Hazard Ratio der Kohortenstudie und des Odds Ratio der Fall-Kontroll-Studie fast annähernd gleich und die attributable mortality mit 14,65% wesentlich höher als bei der Sepsis und laborbestätigten Sepsis.

NEC

Von den drei untersuchten Infektionsarten zeigt die NEC sowohl in der Kohortenstudie als auch in der Fall-Kontroll-Studie die höchste Letalität. Auch wenn das in der Kohortenstudie ermittelte Ergebnis von 19% Gesamtletalität unter den von Thyoka et al.⁸² (32% Letalität) und Bisquera et al.⁸¹ (30% Letalität) publizierten Werten liegt, so kann

doch durch die Ergebnisse dieser Studie deutlich gezeigt werden, dass der Erwerb einer NEC entscheidend zu einer erhöhten Letalität bei Frühgeborenen beiträgt. Zwar erkrankten innerhalb des Beobachtungszeitraumes weit weniger Kinder an einer NEC als an einer Sepsis, das Risiko zu versterben war jedoch für die Kinder mit einer NEC deutlich größer als für die Kinder mit einer Sepsis.

Sepsis/Laborbestätigte Sepsis

Sowohl in der Kohortenstudie als auch in der Fall-Kontroll-Studie zeigt sich, dass die laborbestätigte Sepsis und NEC mit der höchsten Letalität verbunden sind. Im Vergleich zum Auftreten aller nosokomialen Sepsisfälle stellen sich für die laborbestätigte Sepsis höhere Werte für die Letalitätsrate und die attributable mortality in der Kohorten- und Fall-Kontroll-Studie dar. Die laborbestätigte Sepsis hat durch den mikrobiologisch bestätigten Erregernachweis eine deutlich höhere Spezifität und ermöglicht somit die eindeutige Diagnose „Laborbestätigte Sepsis“. Auch wenn in dieser Studie bei vergleichsweise wenig Kindern eine laborbestätigte Sepsis nachgewiesen wurde, so lässt sich doch anhand der Ergebnisse die Schwere der Erkrankung demonstrieren. So ist die Wahrscheinlichkeit, an einer laborbestätigten Sepsis zu versterben, nicht nur um das fast 3-fache erhöht, der Erwerb dieser Erkrankung trägt auch wesentlich zur Letalität bei Frühgeborenen bei.

5.5. Diskussion der Risikofaktoren

Im Rahmen der Kohortenstudie wurden für die multivariable Risikofaktorenanalyse die Daten aller 43.116 Kinder analysiert (s. Tabelle 11).

Beim Betrachten der (signifikanten) patienten- und abteilungsbezogenen Risikofaktoren zeigt sich, dass ein niedriges Geburtsgewicht und ein geringes Gestationsalter mit einem signifikant höheren Risiko zu versterben assoziiert sind. Wie bereits in vorangegangenen Studien⁸⁶⁻⁹¹ publiziert wurde, konnte auch durch die hier vorliegende Untersuchung eine deutliche Assoziation zwischen Letalität bei Frühgeborenen und einem geringen Geburtsgewicht bzw. Gestationsalter (als Indikatoren für die Unreife des Kindes und des noch unvollständig entwickelten Immunsystems) nachgewiesen werden.

Die Kinder, die durch einen geplanten Kaiserschnitt geboren wurden, hatten, im Vergleich zu den Entbindungsarten „vaginal“ und „Notsectio“, das geringste Risiko zu

versterben. Dass die vaginale Entbindung mit einer höheren Letalität und der geplante Kaiserschnitt mit einer geringeren Letalität bei Neugeborenen verbunden ist, konnte bereits in früheren Studien gezeigt werden^{88-89, 92-95}. Gerade für Risiko-Frühgeborene (z.B. Mehrlingsgeburten oder Kinder mit konnatalen Anomalien) konnte in den letzten Jahren der Trend verzeichnet werden, die Kinder durch einen geplanten Kaiserschnitt zur Welt zu bringen, um Komplikationen und mögliche Geburtsschäden durch die vaginale Entbindung zu vermeiden. So bedeutet ein geplanter Kaiserschnitt weniger Geburtsstress und eine geringere Letalität für das Kind. Die Entscheidung zum Kaiserschnitt sollte jedoch auch auf den mütterlichen und geburtshilflichen Indikationen basieren und nicht ausschließlich nur die kindlichen Faktoren berücksichtigen⁹⁶.

Hinsichtlich des Entbindungsortes konnte in unserer Untersuchung gezeigt werden, dass das Risiko zu versterben am höchsten war, wenn die Kinder weniger als 72 Stunden nach der Geburt in ein Krankenhaus mit neonatologischer Intensivstation verlegt wurden. Bisher sind jedoch keine Studien verfügbar, die ähnliche Ergebnisse liefern, um einen Vergleich mit den vorliegenden Daten zu ermöglichen.

Dass die Art des Krankenhauses und die damit verbundene Versorgungsstufe einen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit bei Frühgeborenen hat, konnte, wie bereits in früheren Studien^{88, 97-100}, auch in unserer Untersuchung demonstriert werden. So hatten die frühgeborenen Kinder, die in einem Universitätskrankenhaus geboren wurden, ein geringeres Letalitätsrisiko als die Kinder, die in einem akademischen Lehrkrankenhaus oder peripheren Krankenhaus geboren wurden. Grund hierfür ist, dass in vielen Universitätskliniken spezialisierte Zentren für neonatologische Intensivpatienten zur Verfügung stehen, die eine ausreichende Anzahl an NICU-Betten haben sowie die notwendigen personellen und strukturellen Voraussetzungen erfüllen, um eine adäquate Versorgung der Frühgeborenen zu ermöglichen. So sollten gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin Risikoschwangere nach Möglichkeit nur in Geburtskliniken versorgt werden, in denen eine adäquate präpartale und geburtshilfliche Behandlung möglich ist. Kinder, bei denen eine postnatale Therapie absehbar ist, sollten nur in Einrichtungen geboren werden, in denen sich eine Pädiatrie oder Neonatologie befindet¹⁰¹.

Bezogen auf die Anzahl der behandelten VLBW-Kinder im Jahr 2010 konnte in der hier vorliegenden Studie gezeigt werden, dass eine hohe Anzahl an behandelten Frühgeborenen (> 90 Fälle pro Jahr) mit einem signifikant geringeren Risiko zu versterben assoziiert war. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch frühere Studien, die

den Zusammenhang zwischen Letalität und jährlichen Fallzahlen von Frühgeborenen untersuchten und eine geringere Letalität von Frühgeborenen unter 1.500g in Krankenhäusern mit hohen Fallzahlen ermittelten¹⁰²⁻¹⁰⁷. Im Gegensatz dazu konnte in einer Untersuchung von Tucker et al. 2002¹⁰⁸ kein Zusammenhang zwischen Letalität und Anzahl der behandelten Frühgeborenen festgestellt werden.

In Deutschland wurde 2009 vom Gemeinsamen Bundesausschuss eine Mindestregelung von 14 Fällen pro Jahr beschlossen, welche eine Konzentration auf Einrichtungen mit hohen Fallzahlen von Frühgeborenen vorsieht, um die Qualität der Versorgung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.250g zu verbessern. Die Frage, ob zu Zwecken der Qualitätssicherung Mindestmengen notwendig und sinnvoll sind, wurde seit Beschluss dieser Regelung allerdings kontrovers diskutiert.

So gehen Fachgesellschaften und Krankenkassen als Befürworter einer solchen Regelung davon aus, dass sich die Versorgung von Frühgeborenen auf diese Weise besser und günstiger organisieren lässt, wohingegen die Bundesärztekammer und die Deutsche Krankenhausgesellschaft diese Mindestregelung ablehnen, da sie diese Effekte bezweifeln¹⁰⁹. Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses, 2011 die Mindestmenge von Frühgeborenen auf 30 Fälle pro Jahr zu erhöhen, wurde Ende 2012 vom Bundessozialgericht für nichtig erklärt, wobei allerdings davon auszugehen ist, dass auch nach dem Urteil die Debatte zur Mindestregelung nicht verstummen wird¹¹⁰.

5.6. Limitationen der Studie

Durch die zur Verfügung stehende umfangreiche Datenbank von NEO-KISS war es in der vorliegenden Studie möglich, viele Patientendaten in die Untersuchung einzuschließen und mit Hilfe der Anwendung von zwei Analysemethoden sehr aussagekräftige Ergebnisse hinsichtlich der Letalität bei Frühgeborenen zu ermitteln.

Trotz der umfassenden Studiendurchführung ergaben sich jedoch einzelne Limitationen, die im Folgenden erörtert werden.

Eine Limitation der vorliegenden Studie resultiert aus dem bei NEO-KISS festgesetzten Beobachtungszeitraum, denn die Kinder werden nur so lange beobachtet, bis sie 1.800g erreicht haben, verstorben sind oder verlegt werden. Dies bedeutet, dass die wahre Letalität der frühgeborenen Kinder etwas höher sein könnte, weil die Letalität von Kindern nach Beendigung der Surveillance nicht berücksichtigt wurde. Da aber gerade

die sehr kleinen und unreifen Frühgeborenen meist zu Beginn der Surveillance verstorben sind (im Median nach 6 Tagen), die Kindern jedoch im Median 34 Tage beobachtet wurden, kann man davon ausgehen, dass die meisten Letalitätsfälle während der Surveillance aufgetreten und demnach in den Analysen berücksichtigt worden sind. Eine weitere Einschränkung der vorliegenden Studie ergibt sich in Bezug auf die untersuchten Sepsisarten. So erfolgte in den Analysen eine Unterscheidung in Sepsis allgemein (mit oder ohne Erregernachweis) und laborbestätigte Sepsis. Bei den Fällen der laborbestätigten Sepsis kann man durch den Erregernachweis im Blut des Kindes davon ausgehen, dass auch wirklich eine Sepsis in Kombination mit den klinischen Befunden vorliegt, wobei sich die Schwere der Erkrankung an der höheren Letalität und attributable mortality deutlich erkennen lässt. Bei mehr als der Hälfte der erkrankten Kinder konnte kein Erreger im Blut nachgewiesen werden, so dass diese Fälle als klinische Sepsisfälle gezählt und die erkrankten Kinder nach den entsprechenden Therapieleitlinien der nosokomialen Sepsis behandelt wurden.

5.7. Schlussfolgerungen

Die Studie hat gezeigt, dass die nosokomialen Infektionsarten Sepsis und NEC bei Frühgeborenen unter 1.500g in Deutschland zu einer erhöhten Letalität führen.

Auch wenn in dieser Untersuchung eine geringe Gesamtletalität aller beobachteten Kinder festgestellt werden konnte, so haben Kinder, die an einer nosokomialen Infektion erkranken, ein höheres Risiko zu versterben als Kinder, die keine Infektion entwickeln.

Die Untersuchungsergebnisse machen deutlich, dass wegen der höheren Fallzahl absolut mehr Kinder an einer Sepsis erkranken als an einer NEC, die Letalität und attributable mortality der Sepsis jedoch sehr viel geringer ist als die der NEC.

Auch wenn die Fortschritte in der neonatologischen Intensivtherapie in den letzten Jahren erheblich dazu beitragen, dass mittlerweile Frühgeborene mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht bzw. Gestationsalter bessere Überlebenschancen haben, so bleibt gerade die NEC eine schwere, zumeist hoch akute und lebensbedrohliche Erkrankung, die mit einer hohen Letalität und attributable mortality assoziiert ist. In den Studien verstarben die Kinder ca. 6 Tage nach Beginn der Surveillance, die meisten Fälle von Sepsis und NEC traten jedoch fast weitere 10 Tage später auf, was darauf hinweist, dass ein verbessertes Überleben der Kinder in den ersten Lebenstagen wohlmöglich zu einer Erhöhung der Infektionsraten von Sepsis und NEC führt.

Aus diesem Grund ist es wichtig, dass auch weiterhin strikte Präventionsmaßnahmen für die Sepsis und NEC auf neonatologischen Intensivstationen umgesetzt und optimiert werden ¹¹¹⁻¹¹⁶, um Inzidenz - und Letalitätsraten so niedrig wie möglich zu halten bzw. um diese noch weiter zu senken. Es ist davon auszugehen, dass auch in Zukunft nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen von erheblicher Relevanz in Bezug auf neonatale Letalität und Morbidität bleiben.

7. Literaturverzeichnis

1. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD neonatal research network. *Seminars in Perinatology*. 2003;27(4):293-301.
2. Brady MT. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. *American Journal of Infection Control*. 2005;33(5):268-75.
3. Maas A, Flament P, Pardou A, et al. Central venous catheter-related bacteraemia in critically ill neonates: risk factors and impact of a prevention programme. *Journal of Hospital Infection*. 1998;40(3):211-24.
4. Schiff DE, Stonestreet BS. Central venous catheters in low birth weight infants: incidence of related complications. *J Perinatol*. 1993;13(2):153-8.
5. Bishop-Kurylo DM, RN. The Clinical Experience of Continuous Quality Improvement in the Neonatal Intensive Care Unit. *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 1998;12(1):51-7.
6. Gastmeier P, Hentschel J, de Veer I, Obladen M, Rüden H. Device-associated nosocomial infection surveillance in neonatal intensive care using specified criteria for neonates. *Journal of Hospital Infection*. 1998;38(1):51-60.
7. http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf.
8. Beinder E. Pathologie der Spätschwangerschaft. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, editors. *Geburtshilfe und Perinatalmedizin*. 2nd ed: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2010. p. 519-20.
9. Speer CP. Neonatologie. In: Speer CP, Gahr M, editors. *Pädiatrie*. 3rd ed: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 140-1.
10. Voigt M, Schneider KT, Jahrig K. Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1996;56(10):550-8.
11. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, 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):357-61.
12. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, 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):285-91.
13. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1998;17(7):593-8.
14. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002;347(4):240-7.

15. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
16. Brito DVD, Brito CSd, Resende DS, et al. Nosocomial infections in a Brazilian neonatal intensive care unit: a 4-year surveillance study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010;43:633-7.
17. Makhoul IR, 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(1):34-9.
18. Auriti C, Maccallini A, Di Liso G, et al. Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive-care unit. *J Hosp Infect*. 2003;53(1):25-30.
19. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, 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(1):63-71.
20. Lopez Sastre JB, Coto Cotallo D, Fernandez Colomer B. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med*. 2002;30(2):149-57.
21. 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;68(3):214-21.
22. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):147 e1-8.
23. Drews MB, Ludwig AC, Leititis JU, Daschner FD. Low birth weight and nosocomial infection of neonates in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 1995;30(1):65-72.
24. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(7):635-9.
25. Gupta S, Morris JG, Jr., Panigrahi P, et al. Endemic necrotizing enterocolitis: lack of association with a specific infectious agent. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(8):728-34.
26. Thompson PJ, Greenough A, Hird MF, Philpott-Howard J, Gamsu HR. Nosocomial bacterial infections in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr*. 1992;151(6):451-4.
27. Carter BM, Holditch-Davis D. Risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants: how race, gender, and health status contribute. *Adv Neonatal Care*. 2008;8(5):285-90.
28. Isaacs D. A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(2):F89-93.

29. Hentschel J, de Veer I, Gastmeier P, Rüden H, Obladen M. Neonatal Nosocomial Infection Surveillance: Incidences by Site and a Cluster of Necrotizing Enterocolitis. *Infection*. 1999;27(4-5):234-8.
30. Bartels DB, Schwab F, Geffers C, Poets CF, Gastmeier P. Nosocomial infection in small for gestational age newborns with birth weight <1500 g: a multicentre analysis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2007;92(6):449-53.
31. Salhab WA, Perlman JM, Silver L, Sue Broyles R. Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants <1000 g. *J Perinatol*. 2004;24(9):534-40.
32. Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13(2):111-5.
33. Luig M, Lui K, Nsw, Group AN. Epidemiology of necrotizing enterocolitis – Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: A regional study. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2005;41(4):174-9.
34. Townsend TR, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in a newborn intensive care unit: a case-matched control study of morbidity, mortality and risk. *Am J Epidemiol*. 1981;114(1):73-80.
35. Pessoa-Silva CL, Miyasaki CH, de Almeida MF, et al. Neonatal late-onset bloodstream infection: attributable mortality, excess of length of stay and risk factors. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(8):715-20.
36. Kotloff KL, Blackmon LR, Tenney JH, Rennels MB, Morris JGJ. Nosocomial Sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit. *Southern Medical Journal*. 1989;82(6):699-704.
37. Grisaru-Soen G, Friedman T, Dollberg S, Mishali H, Carmeli Y. Late-onset bloodstream infections in preterm infants: A 2-year survey. *Pediatrics International*. 2012;54(6):748-53.
38. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) NEO-KISS: Protokoll Surveillance nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.500g. 2009.
39. Langmuir AD. The surveillance of communicable diseases of national importance. *N Engl J Med*. 1963;268:182-92.
40. Gastmeier P, Sohr D, Schwab F, et al. Ten years of KISS: The most important requirements for success. *Journal of Hospital Infection*. 2008;70, Supplement 1(0):11-6.
41. Haley RW, Culver DdH, White JW, et al. The efficacy on infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *American Journal of Epidemiology*. 1985;121(2):182-205.
42. Kilbride HW, Powers R, Wirtschafter DD, et al. Evaluation and development of potentially better practices to prevent neonatal nosocomial bacteremia. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 2):504-18.

43. Bloom BT, Craddock A, Delmore PM, 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(6):489-92.
44. <http://www.bmg.bund.de/praevention/krankenhausinfektionen/aenderung-des-infektionsschutzgesetzes.html>.
45. <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/neo-kiss/>.
46. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial Infections and Multidrug-resistant Organisms in Germany: Epidemiological Data From KISS (The Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl International*. 2011;108(6):87-93.
47. Gastmeier P, Behnke M, Breier AC, et al. Nosokomiale Infektionsraten: Messen und Vergleichen. *Bundesgesundheitsbl*. 2012;55(11-12):1363-9.
48. <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/>.
49. Zuschneid I, Schwab F, Geffers C, et al. Trends in Ventilator-Associated Pneumonia Rates Within the German Nosocomial Infection Surveillance System (KISS) • *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2007;28(3):314-8.
50. Kerwat K, Geffers C, Gastmeier P, Wulf H. Krankenhaushygiene - Das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS). *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2010;45(09):562-3.
51. Sachs L. *Angewandte Statistik*: Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1992.
52. Lundqvist P, Kallen K, Hallstrom I, Westas LH. Trends in outcomes for very preterm infants in the southern region of Sweden over a 10-year period. *Acta Paediatr*. 2009;98(4):648-53.
53. Edwards WH. Preventing nosocomial bloodstream infection in very low birth weight infants. *Semin Neonatol*. 2002;7(4):325-33.
54. Zafar N, Wallace CM, Kieffer P, et al. Improving survival of vulnerable infants increases neonatal intensive care unit nosocomial infection rate. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(10):1098-104.
55. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very Low Birth Weight Outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 Through December 1996. *Pediatrics*. 2001 January 1, 2001;107(1):e1.
56. Moro M, Perez-Rodriguez J, Figueras-Aloy J, et al. PredischARGE morbidities in extremely and very low-birth-weight infants in Spanish neonatal units. *Am J Perinatol*. 2009;5(5):335-43.
57. Freeman J, Platt R, Sidebottom DG, Leclair JM, Goldmann DA. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in the changing neonatal intensive care unit population: Is there an epidemic? *JAMA*. 1987;258(18):2548-52.

58. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, et al. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2006;20(6):498-506.
59. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, et al. Variations in Practice and Outcomes in the Canadian NICU Network: 1996–1997. *Pediatrics*. 2000;106(5):1070-9.
60. Tuffs A. Poor hospital hygiene is blamed for deaths of three babies in Bremen. *BMJ*. 2011;343(10):d7396.
61. Tuffs A. Neonatal ward in Bremen is closed down again after two more deaths of babies. *BMJ*. 2012;344(10):e1680.
62. <http://www.sueddeutsche.de/panorama/fruehchen-tode-in-bremer-klinik-wir-haben-einen-fehler-gemacht-1.1186207>.
63. Brodie SB, Sands KE, Gray JE, et al. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(1):56-65.
64. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2012;129(6):1019-26.
65. Stichtenoth G, Demmert M, Bohnhorst B, et al. Major contributors to hospital mortality in very-low-birth-weight infants: data of the birth year 2010 cohort of the German Neonatal Network. *Klin Padiatr*. 2012;224(4):276-81.
66. Ruegger C, Hegglin M, Adams M, Bucher HU. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years. *BMC Pediatr*. 2012(10):12:7.
67. Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, Totsu S, Matsunami K. Trends in morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants from 2003 to 2008 in Japan. *Pediatr Res*. 2012;72(5):531-8.
68. Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(12):1110-6.
69. Hack M, Horbar JD, Malloy MH, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics*. 1991;87(5 I):587-97.
70. Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, 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):395-401.
71. Payne NR, Carpenter JH, Badger GJ, Horbar JD, Rogowski J. Marginal increase in cost and excess length of stay associated with nosocomial bloodstream infections in surviving very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004;114(2):348-55.

72. Walther FJ, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. A prospective survey of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1989;3(1):53-61.
73. Sankaran K, Puckett B, Lee DS, et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(4):366-72.
74. Milner ME, de la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. Risk factors for developing and dying from necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5(3):359-64.
75. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117(2):137-42.
76. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health.* 1997;87(12):2026-31.
77. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, et al. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol.* 2003;23(4):278-85.
78. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *Journal of Pediatric Surgery.* 2009;44(6):1072-6.
79. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet.* 1990;336(8730):1519-23.
80. Rees CM, Eaton S, Pierro A. National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. *J Pediatr Surg.* 2010;45(7):1391-7.
81. Bisquera JA, Cooper TR, Berseth CL. Impact of necrotizing enterocolitis on length of stay and hospital charges in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2002;109(3):423-8.
82. Thyoka M, de Coppi P, Eaton S, et al. Advanced necrotizing enterocolitis part 1: mortality. *Eur J Pediatr Surg.* 2012;22(1):8-12.
83. Hornik CP, Fort P, Clark RH, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 2:69-74.
84. Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, et al. Bloodstream Infections in Very Low Birth Weight Infants with Intestinal Failure. *The Journal of Pediatrics.* 2012;160(1):54-9.
85. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1996;129(1):72-80.
86. Harms K, Osmers R, Kron M, et al. Mortality of premature infants 1980-1990: analysis of data from the Gottingen perinatal center. *Z Geburtshilfe Perinatol.* 1994;198(4):126-33.
87. Clark RH, Gordon P, Walker WM, et al. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2012;32(3):199-204.

88. Jonas HA, Lumley JM. The effect of mode of delivery on neonatal mortality in very low birthweight infants born in Victoria, Australia: Caesarean section is associated with increased survival in breech-presenting, but not vertex-presenting, infants. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997;11(2):181-99.
89. Mattern D, Straube B, Hagen H. Effect of mode of delivery on early morbidity and mortality of premature infants (< or = 34th week of pregnancy). *Z Geburtshilfe Neonatol.* 1998;202(1):19-24.
90. Ruckhaberle KE, Viehweg B, Vogtmann C, et al. Effect of pregnancy and perinatal parameters--including mode of delivery--on survival rate of "low birth weight premature infants" (less than 1,500 g). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1991;51(5):345-50.
91. Italian Collaborative Group On Preterm Delivery. Prenatal and postnatal factors affecting short-term survival of very low birth weight infants. *Eur J Pediatr.* 1988;147(5):468-71.
92. Bosche C, Genzel-Boroviczeny O, Hepp H, et al. Mortality, mode of delivery, pneumothorax and intracranial hemorrhage in 859 extremely premature newborn infants between 1984-1992. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1996;56(6):322-7.
93. Drife J. Mode of delivery in the early preterm infant (<28 weeks). *Bjog.* 2006;3:81-5.
94. Malloy MH, Onstad L, Wright E. The effect of cesarean delivery on birth outcome in very low birth weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Obstet Gynecol.* 1991;77(4):498-503.
95. Yu VY, Bajuk B, Cutting D, Orgill AA, Astbury J. Effect of mode of delivery on outcome of very-low-birthweight infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91(7):633-9.
96. Haque KN, Hayes AM, Ahmed Z, Wilde R, Fong CY. Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight (< or =1,250 g) infant: experience from a district general hospital in UK. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;277(3):207-12.
97. Samuelson JL, Buehler JW, Norris D, Sadek R. Maternal characteristics associated with place of delivery and neonatal mortality rates among very-low-birthweight infants, Georgia. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2002;16(4):305-13.
98. Menard MK, Liu Q, Holgren EA, Sappenfield WM. Neonatal mortality for very low birth weight deliveries in South Carolina by level of hospital perinatal service. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(2):374-81.
99. Warner B, Musial MJ, Chenier T, Donovan E. The effect of birth hospital type on the outcome of very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2004;113(1 Pt 1):35-41.
100. Phibbs CS, Bronstein JM, Buxton E, Phibbs RH. The effects of patient volume and level of care at the hospital of birth on neonatal mortality. *JAMA.* 1996;276(13):1054-9.
101. Bauer K, Vetter K, Groneck P, et al. Recommendations on the structural prerequisites for perinatal care in Germany. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2006;210(1):19-24.

102. Bartels DB, Wypij D, Wenzlaff P, Dammann O, Poets CF. Hospital volume and neonatal mortality among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117(6):2206-14.
103. Kutschmann M, Bungard S, Kotting J, et al. The care of preterm infants with birth weight below 1250 g: risk-adjusted quality benchmarking as part of validating a caseload-based management system. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(31-32):519-26.
104. Trotter A, Pohlandt F. Current outcome quality in the care of preterm infants with birth weight less than 1 500 g as a basis for regionalisation of risk pregnancies. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2010;214(2):55-61.
105. Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, et al. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2007;356(21):2165-75.
106. Teig N, Wolf HG, Bucker-Nott HJ. Mortality among premature newborns below 32 weeks of gestational age depending on level of care and patient volume in Nordrhein-Westfalen/Germany. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2007;211(3):118-22.
107. Poets CF, Bartels DB, Wallwiener D. 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):220-5.
108. Tucker J. Patient volume, staffing, and workload in relation to risk-adjusted outcomes in a random stratified sample of UK neonatal intensive care units: a prospective evaluation. *Lancet*. 2002;359(9301):99-107.
109. Zimmer KP. Neonatology departments under economic pressure. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(31-32):517-8.
110. <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/52786/Bundessozialgericht-kippt-Erhoehung-der-Mindestmengen-bei-Fruehgeborenen>.
111. Bernardo WM, Aires FT, Carneiro RM, et al. Effectiveness of Probiotics in the Prophylaxis of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(1):18-24.
112. Nair V, Soraisham AS. Probiotics and prebiotics: role in prevention of nosocomial sepsis in preterm infants. *Int J Pediatr*. 2013;2013:874726.
113. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Current Opinion in Pediatrics*. 2002;14(2):157-64.
114. Borghesi A, Tziella C, Decembrino L, Manzoni P, Stronati M. New possibilities of prevention of infection in the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24 Suppl 2:28-30.
115. Wirtschafter DD, Powers RJ, Pettit JS, et al. Nosocomial infection reduction in VLBW infants with a statewide quality-improvement model. *Pediatrics*. 2011;127(3):419-26.
116. Garland JS, Alex CP, Henrickson KJ, McAuliffe TL, Maki DG. A vancomycin-heparin lock solution for prevention of nosocomial bloodstream infection in critically ill neonates with

peripherally inserted central venous catheters: a prospective, randomized trial. *Pediatrics*. 2005;116(2):198-205.

Abkürzungsverzeichnis

AGA	Appropriate for gestational age
AZ	Allgemeinzustand
BE	Base excess
BSI	Blood stream infection
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	Confidence interval
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
ELBW	Extremely low birth weight
EOS	Early-onset sepsis
EP	Extremely preterm infant
GW	Gestationswoche
HR	Hazard Ratio
ID	Identifikationsnummer
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IQR	Interquartile range
I/T-Ratio	Immature to total neutrophile ratio
ITS	Intensivstation
KI	Konfidenzintervall
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KH	Krankenhaus
KNS	Koagulase-negativer Staphylococcus
LBW	Low birth weight
LGA	Large for gestational age
LOS	Late-onset sepsis
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NEO-KISS	Surveillance System für nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen auf neonatologischen Intensivstationen
NI	Nosokomiale Infektion
NICU	Neonatal intensive care unit
NNIS	National Nosocomial Infections Surveillance

NRZ	Nationales Referenzzentrum
OR	Odds Ratio
P	Preterm infant
PVK	Peripherer Venenkatheter
RKZ	Rekapillarierungszeit
SENIC	Study on the efficacy of nosocomial infection control
SGA	Small for gestational age
VLBW	Very low birth weight
VP	Very preterm infant
WHO	World Health Organization
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der abteilungsbezogenen Charakteristika.....	27
Tabelle 2: Verteilung der abteilungsbezogenen Charakteristika.....	29
Tabelle 3: Verteilung der patientenbezogenen Parameter.....	29
Tabelle 4: Entwicklung einer nosokomialen Sepsis.....	31
Tabelle 5: Entwicklung einer NEC.....	31
Tabelle 6: Letalität der einzelnen Sepsisarten und der NEC in der gesamten Kohorte.....	32
Tabelle 7: Letalität innerhalb der Kohortenstudie hinsichtlich der patienten- und abteilungsbezogenen Parameter.....	33
Tabelle 8: Letalität in den Geburtsgewichtsklassen unter 750g.....	37
Tabelle 9: Liegedauer der Patienten auf neonatologischen Intensivstationen...	39
Tabelle 10: Zeit bis zum Auftreten der ersten nosokomialen Infektion bzw. NEC.....	39
Tabelle 11: Ergebnisse der multivariablen Cox-Proportional Hazard Risikofaktorenanalyse hinsichtlich der Letalität mit den zeitunabhängigen patienten- und abteilungsbezogenen Parametern.....	41
Tabelle 12: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse für die gesamte Kohorte mit der zeitabhängigen Variablen „NI“ für die verschiedenen NI-Arten, adjustiert nach den in Tabelle 11 aufgezeichneten Risikofaktoren.....	44
Tabelle 13: Fall-Kontroll-Studie Sepsis.....	46
Tabelle 14: Fall-Kontroll-Studie laborbestätigte Sepsis.....	49
Tabelle 15: Fall-Kontroll-Studie NEC.....	52
Tabelle 16: Ergebnisse der gematchten Fall-Kontroll-Studien für die Sepsis, laborbestätigte Sepsis und NEC.....	55
Tabelle 17: Gesamtletalitätsraten auf neonatologischen Intensivstationen in den verschiedenen Studien.....	59
Tabelle 18: Letalitätsraten der NEC auf neonatologischen Intensivstationen in verschiedenen Studien.....	62
Tabelle 19: Letalitätsraten der nosokomialen Sepsis auf neonatologischen Intensivstationen in verschiedenen Studien.....	64
Tabelle 20: Attributable mortality der Sepsis in verschiedenen gematchten Fall-Kontroll-Studien.....	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Letalität in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht.....	36
Abbildung 2: Letalität in Abhängigkeit vom Gestationsalter.....	38

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Rahel Zibell, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Letalität bei neonatologischen Intensivpatienten mit nosokomialer Infektion“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

28.05.2013

Rahel Zibell

Danksagung

Herzlich möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung der Studie und Erstellung der Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Petra Gastmeier für die Überlassung des Themas, die wertvolle fachliche Unterstützung und die umfassende Betreuung bei der Planung und Durchführung der Arbeit.

Desweiteren möchte ich mich bei Herrn Frank Schwab bedanken, für die geduldige Begleitung und Hilfe bei allen Fragen zur Statistik während der Auswertung der Studie.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mir stets mit viel Verständnis und motivierenden Worten zur Seite standen.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.