

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde IV
(Schwerpunkt: Neonatologie, neonatologische Intensivmedizin)

**Die Wirkung einer frühen Antibiotikatherapie auf die
Besiedlung mit potenziell pathogenen Erregern bei
Frühgeborenen mit einem Gestationsalter <32
Schwangerschaftswochen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Bubser, Caren Elisa
2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. med. Natascha Köstlin-Gille

2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Neunhoeffler

Tag der Disputation: 07.12.2023

Widmung

Für meine Mama in großer Dankbarkeit.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 <i>Infektionen bei Neu- und Frühgeborenen</i>	1
1.2 <i>Antibiotikatherapie bei Frühgeborenen</i>	3
1.3 <i>Negative Auswirkungen einer Antibiotikatherapie bei Frühgeborenen</i> .	4
1.4 <i>Kolonisationsscreening</i>	6
1.5 <i>Ziel der Arbeit</i>	9
2 Material und Methoden	10
2.1 <i>Patientenkohorte</i>	10
2.2 <i>Datenerhebung</i>	11
2.2.1 <i>Erhebung kindlicher Daten aus dem Patientenverwaltungsprogramm Neodat</i>	12
2.2.2 <i>Erhebung der kindlichen Antibiotikatherapie mithilfe des Medikamentendokumentationsprogramms Medipead</i>	15
2.2.3 <i>Erhebung mikrobiologischer Daten</i>	17
2.2.4 <i>Erhebung mütterlicher Daten</i>	19
2.3 <i>Definitionen</i>	20
2.4 <i>Datenspeicherung, Datenverarbeitung und Datenauswertung</i>	22
2.4.1 <i>Statistische Auswertung der Daten</i>	24
3 Ergebnisse	25
3.1 <i>Übersicht über die Studienkohorte</i>	25
In Anlehnung an Tabelle 1 (Bubser et al., 2022).	26
3.2 <i>Epidemiologische Daten zur frühen Antibiotikatherapien und dem Nachweis potenziell pathogener Erreger</i>	27

3.2.1	Epidemiologische Daten zur Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche.....	27
3.2.2	Epidemiologische Daten zum Nachweis potenziell pathogener Erreger.....	28
3.3	<i>Einflussfaktoren für dem Nachweis potenziell pathogener Erreger....</i>	32
3.3.1	Zusammenhang zwischen früher Antibiotikatherapie und dem Nachweis potenziell pathogener Erreger.....	32
3.3.2	Zusammenhang zwischen weiteren Faktoren und dem Nachweis potenziell pathogener Erreger	33
3.3.3	Identifikation unabhängiger Einflussfaktoren für den Nachweis potenziell pathogener Erreger	35
3.4	<i>Zusammenhang zwischen Beginn und Dauer einer frühen Antibiotikatherapie und dem Nachweis potenziell pathogener Erreger.....</i>	37
3.4.1	Mögliche Einflussfaktoren für die Besiedlung mit potenziell pathogenen Erregern bei Kindern mit Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche.....	37
3.4.2	Multivariate Analyse zum Einfluss des Beginns und der Dauer einer frühen Antibiotikatherapie auf den Nachweis potenziell pathogener Erreger	42
4	Diskussion.....	47
4.1	<i>Inzidenz von Antibiotikatherapien und dem Auftreten von Sepsis.....</i>	47
4.2	<i>Das Auftreten potenziell pathogener Erreger</i>	50
4.3	<i>Zusammenhang von Antibiotikatherapie und dem Nachweis potenziell pathogener Erreger</i>	53
4.4	<i>Sonstige Einflussfaktoren auf den Nachweis potenziell pathogener Keime</i>	56
4.4.1	Einfluss des behandelnden Krankenhauses.....	56
4.4.2	Einfluss des Geburtsmodus und der maternalen Besiedlung	57
4.4.3	Einfluss des Gestationsalters.....	59
4.4.4	Einfluss von Ernährung und Haut-zu-Haut-Kontakt.....	60

4.5	<i>Einfluss der Therapiedauer auf die Ansiedelung potenziell pathogener Erreger</i>	61
5	Zusammenfassung	62
6	Literaturverzeichnis	64
7	Erklärung zum Eigenanteil	75
8	Veröffentlichungen	77
9	Danksagung	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kategorisierung der Antibiotikagaben in der ersten Lebenswoche.	16
Abbildung 2: Schema der Codezusammensetzung für nachgewiesene Erreger.	18
Abbildung 3: Spektrum der potenziell pathogenen Erreger der Kategorie I.....	29
Abbildung 4: Anzahl der Erstnachweise eines potenziell pathogenen Erreger der Kategorie I je Lebenstag.....	30
Abbildung 5: Anzahl der Erstnachweise eines potenziell pathogenen Erregers der Kategorie III je Lebenstag.....	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gruppeneinteilung der Bakterien des Screenings auf neonatologischen NICUs	8
Tabelle 2: Demografischer Überblick der Studienkohorte	11
Tabelle 3: Variablen, die mit Neodat abgefragt wurden.....	12
Tabelle 4: zentrumsspezifische Auflistung empirischer Antibiotikatherapien zur Behandlung klinischer EOS und LOS.....	17
Tabelle 5: Definitionen	20
Tabelle 6: demographische Daten der Studienkohorte.....	25
Tabelle 7: Epidemiologische Daten zur Antibiotikatherapien in der ersten Lebenswoche für Frühgeborene mit Gestationsalter <32 SSW und <28SSW, die bis zum 35. Lebenstag überlebten.....	27
Tabelle 8: Nachweishäufigkeit potenziell pathogener Erreger im gesamten Aufenthalt auf einer Intensivstation für Frühgeborene mit Gestationsalter <32 SSW und <28SSW die bis zum 35. Lebenstag überlebten	28
Tabelle 9: Nachweishäufigkeit ppE bis zum 35. Lebenstag für Frühgeborene mit Gestationsalter <32 SSW und <28SSW die bis dahin überlebten.....	31
Tabelle 10: Korrelation einer Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche mit dem Nachweis von ppE bis zum 35. Lebenstag bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW.	32
Tabelle 11: Univariate Analyse potenzieller Einflussfaktoren für den Nachweis von ppE der Kategorie I bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW.....	34
Tabelle 12: Univariate Analyse potenzieller Einflussfaktoren für den Nachweis von ppE der Kategorie III bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW.....	35
Tabelle 13: Logistische Regressionsanalyse der Einflussfaktoren für den Nachweis von ppE der Kategorie I bei Kindern mit einem Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW.....	36
Tabelle 14: Logistische Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf den Nachweis von ppE der Kategorie III bei Kindern mit einem Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW.....	37

Tabelle 15: Korrelation des Beginns der Antibiotikatherapie am ersten Lebenstag mit dem Nachweis von ppE bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 und <28 SSW mit Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche.	38
Tabelle 16: Korrelation der Dauer der ABT, die in der ersten Lebenswoche begonnen wurde mit dem Nachweis von ppE bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW.	39
Tabelle 17: Univariate Analyse potenzieller Einflussfaktoren für den Nachweis von ppE der Kategorie I bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW mit Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche.	40
Tabelle 18: Univariate Analyse potenzieller Einflussfaktoren für den Nachweis von ppE der Kategorie I bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW mit Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche.	41
Tabelle 19: Logistische Regressionsanalyse des Einfluss einer Antibiotikatherapie am ersten Lebenstag und der Therapiedauer bei Kindern mit einem Gestationsalter <32 SSW die eine frühe Antibiose erhielten und bis zum 35. Lebenstag überlebt haben auf die Besiedlung mit ppE der Kategorie I bis zum 35. Lebenstag	43
Tabelle 20: Logistische Regressionsanalyse des Einfluss einer Antibiotikatherapie am ersten Lebenstag und der Therapiedauer bei Kindern mit einem Gestationsalter <32 SSW die eine frühe Antibiose erhielten und bis zum 35. Lebenstag überlebt haben auf die Besiedlung mit ppE der Kategorie III bis zum 35. Lebenstag	44
Tabelle 21: Logistische Regressionsanalyse des Einfluss einer Antibiotikatherapie am ersten Lebenstag und der Therapiedauer bei Kindern mit einem Gestationsalter <28 SSW die eine frühe Antibiose erhielten und bis zum 35. Lebenstag überlebt haben auf die Besiedlung mit ppE der Kategorie I bis zum 35. Lebenstag	45
Tabelle 22: Logistische Regressionsanalyse des Einfluss einer Antibiotikatherapie am ersten Lebenstag und der Therapiedauer bei Kindern mit einem Gestationsalter <28 SSW die eine frühe Antibiose erhielten und bis zum 35. Lebenstag überlebt haben auf die Besiedlung mit ppE der Kategorie III bis zum 35. Lebenstag	46

Abkürzungsverzeichnis

ABT	Antibiotikatherapie
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bzw.	beziehungsweise
CI	confidence interval; Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
ELBW	extremely low birthweight, extrem geringes Geburtsgewicht
EOS	early onset sepsis; Frühsepsis
FIP	fokale intestinale Perforation
g	Gramm
IVH	intraventricular hemorrhage; intraventrikuläre Blutung
kg	Kilogramm
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LOS	late onset sepsis; Spätsepsis
mg/dl	Milligramm/Deziliter
mg/l	Milligramm/Liter
min	Minute
mmol/l	Millimol/Liter
MRGN	multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	meticillinresistenter Staphylokokkus aureus
NEC	necrotizing enterocolitis; nekrotisierende Enterokolitis
NICU	neonatal intensive care unit; neonatologische Intensivstation
OR	Odds Ratios
PDA	persistierender Ductus arteriosus
ppE	potenziell pathogener Erreger
pPROM	preterm premature rupture of membran
PROM	premature rupture of membran, vorzeitiger Blasensprung
PVL	periventrikuläre Leukopathie
ROP	Retinopathie
s	Sekunde
SGA	... small for gestational age, geringes Geburtsgewicht entsprechend des Gestationsalters

SSW Schwangerschaftswochen
VLBW very low birth weigh; sehr geringes Geburtsgewichtt
VRE Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO World Health Organization; Weltgesundheitsorgnisation

1 Einleitung

1.1 Infektionen bei Neu- und Frühgeborenen

Neonatale Infektionen sind eine der wichtigsten Komplikation bei der Behandlung von Neugeborenen. Weltweit sind ca. 15% der neonatalen Todesfälle durch Infektionen verursacht (Oza et al., 2015). Frühgeborene sind besonders gefährdet eine Sepsis zu entwickeln (Odabasi and Bulbul, 2020). Die relative Häufigkeit einer neonatalen Sepsis, bezogen auf alle Neugeborenen, variiert stark in Abhängigkeit der Kindersterblichkeit eines Landes. In besser entwickelten Gesundheitssystemen mit niedriger Kindersterblichkeit tritt auch eine neonatale Sepsis seltener auf (Oza et al., 2015). Trotzdem ist sie in industrialisierten Gesundheitssystemen die häufigste Ursache für Mortalität und Morbidität bei Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm (very low birth weight infants; VLBW; g) (Köstlin-Gille et al., 2021).

Man unterteilt die neonatale Sepsis je nach Diagnosesicherheit in die klinische Sepsis und die kulturgesicherte Sepsis (Koch-Institut, 2016, Zemlin et al., 2019). Die klinische Sepsis ist definiert als klinischer/laborchemischer Symptomkomplex bestehend aus dem Vorliegen von Symptomen¹, veränderten Laborparametern², einer Antibiotikatherapie (ABT) für mindestens fünf Tage ohne den Nachweis des verursachenden Erregers in der Blutkultur und fehlende offensichtliche Infektion an anderer Stelle (Zemlin et al., 2019). Im Falle eines Erregernachweises in der Blutkultur zusätzlich zu den klinischen/laborchemischen Zeichen spricht man von einer kulturgesicherten Sepsis (Zemlin et al., 2019). In Deutschland kommt eine klinische Sepsis bei ca. 30% aller VLBW-Kinder vor, die kulturgesicherte Sepsis dagegen nur bei ca.

¹ Temperatur $>38^{\circ}\text{C}$ oder $<36,5^{\circ}\text{C}$; Tachykardie $>200 \text{ Minute}^{-1}$ (min^{-1}) oder neu aufgetretene Bradykardie $<80 \text{ min}^{-1}$; kapilläre Füllungszeit $>2 \text{ Sekunden}$ (s^{-1}); neu aufgetretene Apnoe $>20\text{s}$; Base Excess $<-10 \text{ Millimol/Liter}$ (mmol/l); Hyperglykämie $>140 \text{ Milligramm/Deziliter}$ (mg/dl); veränderte Hautfarbe; zentral-periphere Temperaturdifferenz $>2^{\circ}\text{C}$; erhöhter Sauerstoffbedarf; instabiler Allgemeinzustand; Apathie

² C-reaktives Protein(CRP) $>10 \text{ Milligramm/Liter}$ (mg/l); Interleukin-6 oder -8 erhöht laut laboreigenen Referenzwerten; unreife/neutrophile Verhältnis (I/T-Quotient) $>0,2$

13% (Köstlin-Gille et al., 2021). Außerdem unterscheidet man auf Basis der zeitlichen Latenz nach der Geburt zwischen einer Frühsepsis (early onset sepsis; EOS), welche bis zu einem Alter von 72 Stunden auftritt und der Spätsepsis (late onset sepsis; LOS), die erst nach 72 Stunden beginnt (Zemlin et al., 2019). In Deutschland entwickeln ca. 1% aller VLBW-Kinder eine EOS und ca. 12% eine LOS (Köstlin-Gille et al., 2021).

Die Folgen einer EOS und LOS sind insbesondere für Frühgeborene oft schwerwiegend. So erhöht sich das Risiko einer periventrikulären Leukopathie³ (PVL) einer intraventrikulären Blutung (intraventricular hemorrhage; IVH), eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA), einer Bronchopulmonalen Dysplasie⁴ (BPD) einer Retinopathie⁵ (ROP) und des Todes nach dem Vorliegen einer EOS oder LOS (Köstlin-Gille et al., 2021, Jiang et al., 2019, Jiang et al., 2020).

Die erhöhte Gefahr einer Infektion und ihrer Folgen für Neugeborene und insbesondere für Frühgeborene ist dadurch begründet, dass das Immunsystem von Neu- und Frühgeborenen anders auf Infektionserreger reagiert als das von Erwachsenen (Dowling and Levy, 2014, Levy, 2007). Zusätzlich sind Frühgeborene vielen invasiven Maßnahmen ausgesetzt, die das Infektionsrisiko zusätzlich erhöhen (Stoll et al., 2020, Kan et al., 2016, Collins et al., 2018). Eine besondere Bedeutung kommt der Barriere-Funktion der Schleimhäute zu, die bei Neugeborenen herabgesetzt ist (Levy, 2007). Klinisch lässt sich häufig bereits vor dem Auftreten von Infektionen der auslösende Erreger im Darm der betroffenen Kinder nachweisen. Auch die Zusammensetzung der gesamten intestinalen Flora (Mikrobiom) ist vor dem Auftreten von Infektionen bei Frühgeborenen oft verändert (Graspeuntner et al., 2019, Wang et al., 2009, Carl et al., 2014, Shaw et al., 2015).

³ Schädigung der weißen Hirnsubstanz, die meist mit Bewegungsstörungen im späteren Leben einhergeht.

⁴ Chronische Lungenerkrankung von Frühgeborenen die näher unter 2.3 definiert wurde.

⁵ Erkrankung der Netzhaut, die bis zur Erblindung führen kann die näher unter 2.3 definiert wurde.

1.2 Antibiotikatherapie bei Frühgeborenen

Aufgrund der Häufigkeit von Infektionen bei Frühgeborenen und der oft schwerwiegenden Folgen, werden Antibiotika auf neonatologischen Intensivstationen (neonatal intensive care unit; NICU) sehr häufig verabreicht (Clark et al., 2006). Bis zu 80% der VLBW-Kinder erhalten eine systemische Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche (Ting et al., 2019). Hinsichtlich der Auswahl der eingesetzten Antibiotika gibt es in Deutschland aktuell keine klaren Empfehlungen. Für die EOS wird häufig eine Kombination aus Ampicillin und einem Aminoglykosid (beispielsweise Tobramycin) eingesetzt, während die Therapie stark in Abhängigkeit der lokalen Gegebenheiten (vorherrschende Erreger, Resistogramme, etc.) divergiert (Zemlin et al., 2019). Im Falle einer tatsächlichen Infektion ist eine systemische, frühzeitige Antibiotikatherapie entscheidend, so dass meist bereits ohne Erregernachweis eine kalkulierte Antibiotikatherapie initiiert wird. Gleichzeitig gilt im neonatologischen Bereich, wie im Allgemeinen, dass Antibiotikatherapie so gezielt wie möglich eingesetzt werden sollten um keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu verursachen und Resistenzentwicklungen vorzubeugen (Mukhopadhyay et al., 2019). Daher wird in Deutschland empfohlen, Antibiotikatherapie bei ausbleibendem Erregernachweis auf Grundlage des Verlaufs der laborchemische Entzündungsparameter und den klinischen Symptomen zu reevaluieren und bei negativen Befunden nach 36 - 48 Stunden zu beenden (Zemlin et al., 2019). Ähnliche Praktiken werden in den britischen (Paul et al., 2021) und US-amerikanischen (Puopolo et al., 2018a, Puopolo et al., 2018b) Leitlinien empfohlen.

Bezüglich der Dauer der Antibiotikatherapie bei fortbestehender Behandlungsindikation oder bei kulturgesicherter Sepsis ist die Datenlage unzureichend, so dass die Entscheidung vorwiegend auf klinischen Erfahrungen basiert (Zemlin et al., 2019).

1.3 Negative Auswirkungen einer Antibiotikatherapie bei Frühgeborenen

Neben der therapeutischen Wirkung einer Antibiotikatherapie wurde bereits vielfach eine Assoziation zwischen Antibiotikatherapie im Neugeborenenalter und negativen Outcomes beschrieben.

So untersuchten Kuppala et al. den Effekt einer prolongierten Antibiotikatherapie beginnend ab dem ersten Lebenstag für mindestens fünf Tage. Von 365 VLBW-Kindern in dieser Studie, die zwischen 2000 und 2004 mit einem Gestationsalter von unter 32 Schwangerschaftswochen (SSW) geboren wurden und in der ersten Lebenswoche keine kulturgesicherte Sepsis und keine nekrotisierende Enterokolitis (necrotizing enterocolitis; NEC) entwickelt hatten, erhielten 36% eine solche prolongierte Antibiotikatherapie. Diese war dabei in einer multivariaten Analyse unabhängig mit dem Auftreten einer kulturgesicherten LOS und mit dem kombinierten Outcome aus kulturgesicherter LOS, NEC und Tod assoziiert (Kuppala et al., 2011).

Ähnliches beobachtete Cantey et al. in einer Kohorte von 374 VLBW-Kindern die zwischen 2010 und 2014 mit einem Gestationsalter von unter 32 SSW geboren worden waren und die ersten 14 Lebenstage ohne Auftreten einer Sepsis oder NEC überlebt hatten. Jeder Tag einer Antibiotikatherapie ging mit einem Anstieg des Risikos einer LOS, einer NEC und des Todes ein (Cantey et al., 2018). Die gleiche Gruppe zeigte, dass die Anzahl der Tage mit Antibiotikatherapie in den ersten 14 Lebenstagen mit der Häufigkeit und Schwere einer BPD im Verlauf assoziiert ist (Cantey et al., 2017).

An einer sehr großen kanadische Kohorte von 14.207 VLBW-Kindern, die zwischen 2010 und 2016 geboren worden waren und keine kulturgesicherte Sepsis in der ersten Lebenswoche hatten, konnte gezeigt werden, dass eine Antibiotikatherapie von mehr als vier Tagen mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und schwerwiegende Morbiditäten (ausgedehnte neurologische Schädigungen, ROP, NEC, BPD und LOS) einherging (Ting et al., 2019).

Eine zentrale Rolle bei der Vermittlung dieser unerwünschten Wirkungen von Antibiotika scheint das Mikrobiom zu spielen. Das Mikrobiom ist die Gesamtheit aller Mikroorganismen, die unsere Körperoberflächen besiedeln (Whipps et al.,

1988). Das Mikrobiom des Neugeborenen beginnt sich unmittelbar nach der Geburt zu etablieren. Wesentliche Einflussfaktoren auf die Entwicklung des Mikrobioms bei Neugeborenen sind das Gestationsalter, der Geburtsmodus, die Art der Ernährung (Stillen/Formula), der sozioökonomische Status und die Umgebung, sowie der Gebrauch von Antibiotika prä- und postnatal (Chong et al., 2018, Chong et al., 2021, Taft et al., 2015).

Veränderungen des Mikrobioms sind mit einer Vielzahl von Erkrankungen im Neugeborenenalter, sowie im späteren Leben assoziiert. So ist bei Frühgeborenen das Risiko einer NEC und LOS bei Veränderungen im Mikrobiom erhöht. Im Verlauf besteht unter anderem ein Zusammenhang mit der Gehirnentwicklung und dem Auftreten von Allergien, Asthma und Adipositas (Ihekweazu and Versalovic, 2018, Milani et al., 2017, Gershon and Margolis, 2021).

Ein weiteres Problem einer Antibiotikatherapie sind Resistenzentwicklungen, die durch erhöhten Selektionsdruck gefördert werden (Sykes, 2010). Ein beispielhafter Resistenzmechanismus ist die Bildung bakterieller Betalaktamasen. Diese Enzyme hydrolysieren Penicilline und Cephalosporine, so dass diese ihre antimikrobielle Wirkung verlieren (Andersen, 1990, Dever and Dermody, 1991). Antibiotikaresistenzen stellen weltweit eine große gesundheitliche Bedrohung dar. Daher wurde 2016 von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization; WHO) eine Prioritätenliste für die Entwicklung von neuen Medikamenten gegen besonders gefährliche Erreger gefordert. Entsprechend der infolgedessen veröffentlichten Liste haben Carbapenem-resistente gramnegative Erreger höchste Priorität (Tacconelli et al., 2018). Der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen soll mittels Antibiotic Stewardship Programmen entgegengewirkt werden (Mukhopadhyay et al., 2019).

Auch für Neugeborene ist beschrieben, dass Antibiotikatherapien in der neonatalen Periode die Wahrscheinlichkeit einer Kolonisation und einer Infektion mit antibiotikaresistenten Bakterien erhöht (Fjalstad et al., 2017).

Insgesamt wird deutlich, dass der Einsatz von Antibiotikatherapien keinesfalls leichtfertig erfolgen sollte. Da die genauen zugrundeliegenden Mechanismen für die unerwünschten Wirkungen von Antibiotika bei Neu- und Frühgeborenen noch unvollständig verstanden sind besteht großer Bedarf, den Zusammenhang von Antibiotikatherapien und der Entwicklung des Mikrobioms bei Neugeborenen näher zu beleuchten.

1.4 Kolonisationsscreening

Auf deutschen NICUs in Berlin, Mainz und Bremen kam es zwischen 2010 und 2012 zu Infektionsausbrüchen, die große mediale Aufmerksamkeit verursachten (Herting and Hansen, 2014, Dopheide, 2017). Dies veranlasste die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) 2013 dazu, die Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten anzupassen. Im Rahmen dessen wurde ein wöchentliches anales und orales Kolonisationsscreening eingeführt (Prevention, 2013). Hierfür wurden drei Gruppen potenziell pathogener Erreger (ppE) definiert, die in Tabelle 1 dargestellt sind. Die erste Gruppe besteht aus multiresistenten Erregern, welche in der folgenden Arbeit als ppE der Kategorie I bezeichnet werden. Zu multiresistenten Erregern zählen dabei methicillinresistenter *Staphylokokkus aureus* (MRSA) und multiresistente gramnegative Erreger (MRGN). Grammnegative Erreger mit Resistenzen gegen Acrylureidopenicilline, Cephalosporine der 3./4. Generation und Fluorchinolone sind 3-MRGN. Bei zusätzlicher Carbapenemresistenz handelt es sich um 4-MRGN. Zusätzlich zu dieser allgemein genutzten Klassifizierung wurde eine Erweiterung für neonatologische und pädiatrische Patienten ausgewiesen (2-MRGN NeoPäd), die berücksichtigt, dass Fluorchinolone im Kindesalter nur eine sehr eingeschränkte Zulassung haben (Prevention, 2013). Die zweite Gruppe, die im Rahmen des Kolonisationsscreenings definiert wurde, umfasst Erreger, die krankenhausspezifisch in das Screening aufgenommen werden können, wenn es zu Infektionen oder gehäuften Übertragungen mit diesen Erregern gekommen ist (*Acinetobacter subspecies.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylokokkus aureus*) (Prevention, 2013). Diese Gruppe wurde in den Auswertungen nicht berücksichtigt, da die

umgebungsspezifischen Anpassungen keine Vergleichbarkeit in einer multizentrischen Studie zulassen. Als dritte Gruppe, die im Folgenden ppE der Kategorie III genannt wird, wurden ppE definiert, die eine besondere Pathogenität und ein erhöhtes Potential für Infektionsausbrüche aufweisen. Die ppE wurden auf Grundlage der Daten von 44.818 VLBW-Kindern aus deutschen NICUs, die zwischen 2000 und 2011 geboren wurden, bestimmt. Dabei wurde nach zentrumsbezogenen, zeitlich zusammenhängenden gehäuften Infektionen mit übereinstimmendem Erreger, sogenannten Clustern, gesucht. Die Cluster wurden wiederum entsprechend der ursächlichen Erreger eingeteilt. Daraus ergab sich, dass besonders *Serratia marcescens* und *Pseudomonas aeruginosa* ein hohes epidemisches Potential aufweisen (Reichert et al., 2016, Christoph et al., 2013). Zusätzlich wurden *Enterobacter subspecies* aufgrund ihres Potentials, sich unter Monotherapie mit Cephalosporinen zu MRGN Erregern zu entwickeln, in der dritten Gruppe berücksichtigt (Prevention, 2013, Acolet et al., 1994).

Tabelle 1: Gruppeneinteilung der Bakterien des Screenings auf neonatologischen NICUs

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Definition	Bakterielle Isolate mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen.	Bakterienspezies, um die das Screening ggf. nach interner Absprache mit dem Krankenhaushygieniker und der Mikrobiologie erweitert werden sollte, wenn es bei einem Patienten zu einer invasiven Infektion durch ein solches Isolat gekommen ist.	Bakterienspezies mit besonderer Pathogenität, mit besonders hohem Risiko von nosokomialen Infektionsausbrüchen oder mit Konsequenzen für die antibiotische Therapie.
Erreger	2MRGN NeoPäd, 3MRGN, 4MRGN, MRSA	<i>Acinetobacter subspecies.</i> (ohne MRGN-Eigenschaften), <i>Klebsiella pneumonia</i> (ohne MRGN-Eigenschaften), <i>Staphylokokkus aureus</i> (Methicillin-sensibel)	<i>Serratia marcescens</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter subspecies</i>

In Anlehnung an Tabelle 2, „Beispielhafte Zusammenstellung von besonders relevanten Erregern des Kolonisationscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen“ der Ausgabe Nr. 42 des Epidemiologischen Bulletins (Prevention, 2013).

Durch die Einführung dieses Kolonisierungsscreenings entstand ein großer Datensatz zu oraler und analer Besiedlung von Frühgeborenen auf neonatologischen Intensivstationen mit ppE. Diese Informationen dienen als Grundlage dieser Arbeit.

1.5 Ziel der Arbeit

Antibiotika zählen zu den meistgenutzten Medikamenten in der Neonatologie (Clark et al., 2006). Seit einiger Zeit ist aber auch bekannt, dass Antibiotika sich negativ auf das Outcome von Frühgeborenen auswirken können (Kuppala et al., 2011, Cantey et al., 2018, Ting et al., 2019). Dafür verantwortlich könnten Veränderungen in der Entwicklung des kindlichen Mikrobioms durch eine frühe Antibiotikatherapie sein. Ziel dieser Arbeit war es, anhand von klinischen Daten und mikrobiologischen Screeningergebnissen die Hypothese zu überprüfen, dass eine frühe Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche die Besiedlung von Frühgeborenen mit ppE beeinflusst und zu untersuchen, welche weitere Faktoren für die Besiedlung mit ppE begünstigen oder verhindern.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkohorte

Für die vorliegende Dissertation erfolgte eine multizentrische, retrospektive Datenerhebung. Eingeschlossen wurden Frühgeborene mit einem Gestationsalter von <32 SSW, die zwischen dem 01.01.2014 und dem 31.12.2019 in den Universitätsklinika Tübingen und Bonn oder dem Olgahospital in Stuttgart geboren und in der jeweiligen neonatologischen Abteilung behandelt wurden. In den jeweiligen Zentren erfolgte eine Genehmigung durch die Ethikkommission (Aktenzeichen 120/2019BO2 in Tübingen, 154/20 in Bonn und B-F-2020-036 in Stuttgart). Die Auswahl der Zentren erfolgte aus pragmatischen Gründen aufgrund der verwendeten Dokumentationsprogramme, die als Datenquellen dienten. Aufgrund von Umstellungen in der Patientendokumentation variierten die Beobachtungszeiträume zwischen den Zentren (siehe Tabelle 2). Die Studienkohorte umfasste 1543 Frühgeborene mit einem Gestationsalter <32 SSW, von denen 136 Kinder ausgeschlossen wurden, da sie vor dem 35. Lebensstag verstarben.

Innerhalb der Beobachtungszeiträume wurden 667/1543 (43,2%) der Frühgeborenen im Universitätsklinikum Tübingen, 520/1543 (33,7%) im Universitätsklinikum Bonn und 356/1543 (23,1%) im Olgahospital Stuttgart behandelt. Bis zum 35. Lebensstag überlebten 627/667 (94,0%) Frühgeborene aus Tübingen, 466/520 (89,6%) Frühgeborene aus Bonn und 314/356 (88,2%) Frühgeborene aus Stuttgart.

Von allen 1543 Frühgeborenen hatten 578 (37,46%) ein Gestationsalter von <28 SSW, wobei 250/578 (43,25%) in Tübingen, 201/578 (34,78%) in Bonn und 127/578 (21,97%) in Stuttgart behandelt wurden. Bei diesen Frühgeborenen mit Gestationsalter <28 SSW überlebten bis zum 35. Lebensstag 222/250 (88,8%) aus Tübingen, 167/201 (83,1%) aus Bonn und 91/127 (71,7%) aus Stuttgart (Tabelle 2).

Tabelle 2: Demografischer Überblick der Studienkohorte

Zentrum	Tübingen (I)	Bonn (II)	Stuttgart (III)	Gesamt
Eingeschlossener Zeitraum	01/2014- 12/2019	01/2014- 12/2018	04/2016- 12/2019	01/2014- 12/2019
Gestationsalter <32 SSW	667	520	356	1543
Bis 35. Lebensstag überlebt (%)	627 (94,0)	466 (89,6)	314 (88,2)	1407
Gestationsalter <28 SSW	250	201	127	578
Bis 35. Lebensstag überlebt (%)	222 (88,8)	167 (83,1)	91 (71,7)	480 (83,0)

Eigene Darstellung.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mithilfe unterschiedlicher klinischer Computerprogramme. Das Patientenverwaltungsprogramm Neodat diente als Datenquelle für sämtliche kindliche Daten mit Ausnahme der postnatalen ABT, SAP für mütterliche Daten, zentrumsspezifische Dokumentationsprogramme der Krankenhaushygiene/Mikrobiologie für die mikrobiologischen Screeningergebnisse (Tübingen und Stuttgart: Hybase, Bonn: hauseigenes Programm) und das pädiatrische Medikationsdokumentationsprogramm Medipaed für die postnatale ABT. Die genaue Herkunft der Daten werden im Folgenden beschrieben.

2.2.1 Erhebung kindlicher Daten aus dem Patientenverwaltungsprogramm Neodat

Die Erfassung von Daten der Kinder erfolgte mithilfe des Patientenverwaltungsprogramms Neodat (PaedSoft) mittels der Funktion "Abfrage vordefiniert". Zunächst wurde ein Filter auf Kinder mit Geburtsdatum zwischen 01.01.2014 und 31.12.2019 und einem Gestationsalter von unter 32 SSW gesetzt. Diese Gruppe wurde ohne Verknüpfungen als "Gruppe 1" gespeichert. Anschließend wurde eine zweite Gruppe definiert, in welche Kindern eingeschlossen wurden, die innerhalb des jeweiligen Zentrums (sogenannte "Inborns") geboren worden waren. Dadurch waren Kinder, die erst postpartal in das jeweilige Zentrum verlegt wurden, ausgeschlossen von der Studie. Es erfolgte dann eine Verknüpfung mit Gruppe 1, so dass Gruppe 2 damit nur im eigenen Zentrum geborene Kinder enthielt, die zusätzlich die Kriterien der Gruppe 1 erfüllten. Schließlich wurden die in Tabelle 3 aufgelisteten Variablen ausgewählt und für alle Kinder der Gruppe 2 als Microsoft Excel Datei ausgegeben:

Tabelle 3: Variablen, die mit Neodat abgefragt wurden.

	Bedeutung	Abkürzung, die Neodat verwendet
Kindliche Identifikationsdaten	Patientennummer	PAT_NR
	Vorname	VORNAME
	Familiename	FAM_NAME
	Fallnummer	FALL_NR
	Aufnahmedatum	AUFN_DAT
Daten zur mütterlichen Identität	Name der Mutter	MUNAME
	Vorname der Mutter	MUVORN
	Geburtstag der Mutter	GEB_MUT
Kindliche Daten	Geschlecht (männlich/weiblich)	GESCH
	Geburtsdatum	GEB
Daten zur Entbindung	Entbindungsmodus (spontan / primäre Sectio caesarea /	ENT_MOD

	Bedeutung	Abkürzung, die Neodat verwendet
	sekundäre Sectio caesarea / Notkaiserschnitt)	
Daten zur Entbindung	Zeitpunkt zwischen dem Blasensprung und der Entbindung bei pPROM (min)	BLASSPR
	Apgar-Score zur Lebensminute 1, 5 und 10	APGAR_1 APGAR_5 APGAR_10
	Lungenreifetherapie	ANSPROF
	Gestationsalter (vollendete Wochen und zusätzliche Tage)	GEST_ALTW GEST_ALTD
Daten zur kindlichen Reife	Geburtsgewicht (Kilogramm, kg)	GEB_GW
	Geburtsperzentile	GEB_PERC
	Bronchopulmonale Dysplasie (nein/ja)	BPD_W36
Klinische Parameter/Outcome-Parameter	Nekrotisierende Enterokolitis (nein/ja und ohne OP versorgt / ja und mit OP versorgt)	NEC
	Fokale intestinale Perforation (nein/ ja und ohne OP versorgt / ja und mit OP versorgt)	FIP
	Sepsis (nein/ja)	SEPSIS
	Retinopathia preamaturorum (keine Information / unauffälliger Befund / Grad 1: Demarkationslinie / Grad 2: prominente Leiste / Grad 3: Leiste und extraretinale Proliferation)	RETINOPMAX

	Bedeutung	Abkürzung, die Neodat verwendet
Entlass- daten	Entlassgewicht (kg)	ENTLGEW
	Entlassperzentile	ENTLPRCGEW
	Entlassdatum	ENTL_DATUM
	Muttermilch bei Entlassung (nein/ja)	ENTL_MM
	Entlassart (nach Hause/Verlegt/Tod)	ENTL_ART
Daten zur Atmung/Beatmung	Anzahl der Tage mit Sauerstoffbedarf (Tage (d))	O2_TAGE
	Therapie mit Surfactant erfolgt	SURFACT
	Beatmungstage gesamt	BEATM_D
	Antibiotikatherapie während des Aufenthalts (nein/ ja)	ANTIBIOTIK
	Inhalation mit Kortikosteroiden	KSTERBPDI
	Systemische Behandlung mit Kortikosteroiden	KSTERBPDS
	Gabe von Katecholamin erfolgt	KATECHOL

Eigene Darstellung.

Fehlende Werte wurden mittels manueller Recherche im Patientendokumentationsprogramm ergänzt. Außerdem wurden folgende Informationen manuell ergänzt:

- Für Kinder mit Sepsis wurde jeweils das Datum der Diagnose in Neodat recherchiert. Auf dessen Grundlage konnte in Excel durch die Funktion DATEDIF() der Lebenstag der Erkrankung ermittelt werden.
- Durch verknüpfte WENN()-Funktionen wurden Kinder mit identischen Geburtsdaten (beispielsweise Geburtsdatum) und übereinstimmenden mütterlichen Daten (beispielsweise Name und Geburtsdatum der Mutter) identifiziert. Auf Basis dessen entstand eine Variable, die zeigte ob es sich um ein Mehrling handelte.

- Die Aufenthaltsdauer, entsprechend der Differenz zwischen dem Geburtstag und dem Entlassdatum, wurde berechnet. Für Kinder, bei denen unter Entlassart "verstorben" dokumentiert war, entsprach die Aufenthaltsdauer dem Lebenstag des Versterbens.
- Es wurde eine separate Tabelle mit der Fall-Identifikationsnummer, der Patienten-Identifikationsnummer, dem Geburtstag, sowie dem Vor- und Nachnamen erstellt, in der eine neue Identifikationsnummer zur Pseudonymisierung vergeben wurde. Diese Verschlüsselungstabelle diente als Quelle der Pseudonymisierung für alle weiteren Datensätze.

2.2.2 Erhebung der kindlichen Antibiotikatherapie mithilfe des Medikamentendokumentationsprogramms Medipaed

Medipaed (PaedSoft) ist ein Verordnungsprogramm für die Neonatologie, welches von allen drei teilnehmenden Zentren genutzt wird. Über dieses Programm wurden die Angaben zu den ABT der Frühgeborenen erhoben. Über die Abfragefunktion in Medipaed können medikamentenspezifisch für angeforderten Zeiträumen alle verordneten Einzeldosen ausgegeben werden. So wurden alle Präparate, welche zur Gruppe der Antibiotika gehören, aus der Medikamentenliste ausgewählt und die Gaben zwischen 01.01.2014 bis 31.12.2019 angefordert. Zu jeder Antibiotikaverordnung wurden Informationen bezüglich der verordneten Dosis in Relation zum Körpergewicht, der verordneten Menge, des Zeitpunktes der Verordnung, der Applikationsart, des Präparates und Daten zur Patientenidentifikation in Form einer Microsoft Excel Tabelle ausgegeben. Jede Zeile der Tabelle entsprach somit einer Antibiotikadosis. Lokale Applikationen wurden ausgeschlossen, berücksichtigt wurden nur enterale und parenterale Gaben.

Auch hier erfolgte eine Pseudonymisierung der Daten mithilfe der Tabelle zur Verschlüsselung wie unter 2.2.1 beschrieben. In Microsoft Excel wurde dann die Zeitdifferenz zwischen dem Geburtsdatum und dem Zeitpunkt der Verordnung in Tagen für jede Antibiotikaverordnung berechnet. So wurde für die einzelnen Tage der ersten Lebenswoche jeweils eine nominale Variable geschaffen, die zeigt, ob am entsprechenden Lebenstag eine Antibiotikaverordnung vorlag. In ein neues, separates Arbeitsblatt wurden alle

Identifikationsnummern aus der Tabelle kopiert und die Duplikate entfernt. So entstand eine Liste aller Patienten, die während ihres Aufenthalts mindestens eine Dosis Antibiotika erhalten hatten. Es wurde dann für jedes Kind die Anzahl der Antibiotikaverordnungen an jedem einzelnen Tag der ersten Lebenswoche mittels der ZAHLENWENN() Funktion gezählt. Es konnten dann verschiedene Gruppen gebildet werden, die im Flusschema der Abbildung 1 visualisiert sind.

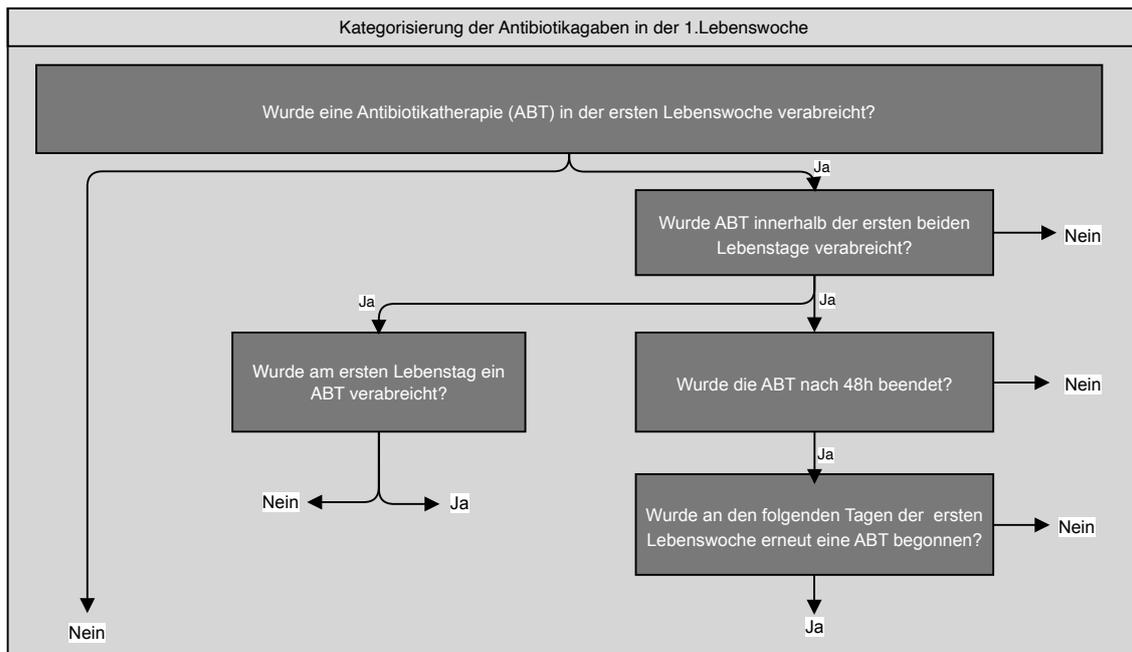


Abbildung 1: Kategorisierung der Antibiotikagaben in der ersten Lebenswoche. Eigene Darstellung.

Für jede dieser Gruppen wurde eine Spalte in der Excel Tabelle angelegt. Es lagen zentrumsspezifische Unterschiede in der Wahl der empirischen Behandlung der EOS und der LOS vor. Die jeweils standardmäßig verwendeten Antibiotika sind in Tabelle 4 zu finden. Neben diesen Kombinationen wurde in seltenen Fällen Piperacillin (/Tazobactam) und Tobramycin bzw. Gentamicin oder Mezlocillin und Gentamicin verwendet.

Tabelle 4: zentrumsspezifische Auflistung empirischer Antibiotikatherapien zur Behandlung klinischer EOS und LOS.

Zentrum	Tübingen (I)	Bonn (II)	Stuttgart (III)
EOS	Ampicillin + Tobramycin	Ampicillin/Sulbactam + Tobramycin	Piperacillin + Gentamycin
LOS	Ampicillin + Amiacin + Cefotaxim	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacillin (/Tazobactam) • Piperacillin (/Tazobactam) + Vancomycin • Meropenem + Vancomycin 	Piperacillin /Tazobactam + Amiacin

Eigene Darstellung.

2.2.3 Erhebung mikrobiologischer Daten

Das wöchentliche Kolonisationsscreening gemäß den aktuellsten Empfehlungen der KRINKO am Robert-Koch-Institut auf NICU seit 2014 mittels eines Anal- und eines Rachenabstrichs wurde in 1.4 dargestellt (Prevention, 2013). Die Speicherung der Screeningdaten erfolgte in unterschiedlichen elektronischen Datenbanken (in Tübingen und Stuttgart Hybase, in Bonn hauseigenes Programm). Microsoft Excel Tabellen zu den nachgewiesenen Erregern im Rahmen des Routine-Screenings wurden freundlicherweise von den jeweiligen Abteilungen für Krankenhaushygiene/Mikrobiologie bereitgestellt (in Tübingen durch Herrn Dr. med. Jan Liese, in Stuttgart von Prof. Dr. Matthias Trautmann und Priv.-Doz. Dr. med. Shneh Sethi und in Bonn von Prof. Dr. med. Nico T. Mutters).

Die Excel Tabellen enthielten Informationen zur Patientenidentität, dem Datum des Keimnachweises, der Erregerspezies sowie eventuell vorliegenden Resistenzen. Es erfolgte eine Patientenverschlüsselung wie unter 2.2.1 beschrieben und die Berechnung des Nachweiszeitpunktes anhand der Differenz zwischen Geburts- und Nachweis-Datum.

Den nachgewiesenen Bakterien wurden Nummern für Spezies, Resistenz sowie der Zugehörigkeit zu einer beziehungsweise zwei der drei Kategorien von ppE zugeordnet. Diese einzelnen Ziffern wurden zu einem Code zusammengesetzt und ermöglichten im Verlauf die Zuordnung zu Auswertungsgruppen. Diese Zuordnung ist in Abbildung 2 veranschaulicht.

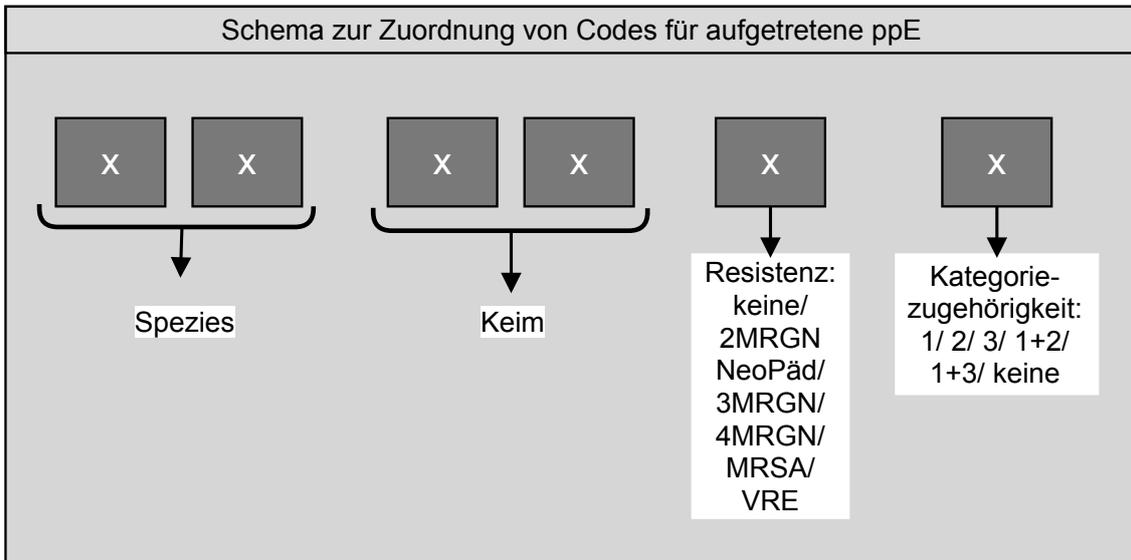


Abbildung 2: Schema der Codezusammensetzung für nachgewiesene Erreger. Eigene Darstellung.

In einem weiteren Excel Datenblatt erfolgte die patientenbezogene Datenzuordnung. Für jedes Kind wurden Spalten für alle in der Gesamtkohorte vorkommenden Bakterien erstellt. Tauchte der Erreger im Screening des entsprechenden Kindes auf, wurde der Lebensstag des ersten Nachweises mittels SVERWEIS() geprüft und mit WENN() eingetragen. Berücksichtigt wurden im Weiteren alle Erregernachweise der Kategorie I und III bis zum 35. Lebensstag. Da Kategorie II umgebungsspezifisch definiert ist wurde sie in den Auswertungen dieser multizentrischen Studie nicht berücksichtigt. Der Zeitraum bis zum 35. Lebensstag wurde gewählt, weil in der Studie der Einfluss einer frühen ABT auf die anfängliche Mikrobiomentwicklung untersucht werden sollte. Da das Screening wöchentlich stattfindet, konnte durch Einschluss aller Daten bis zum 35. Lebensstag sichergestellt werden, dass der gesamte erste Monat erfasst wurde.

2.2.4 Erhebung mütterlicher Daten

Daten zur präpartalen mütterlichen ABT und zu mütterlichen Keimnachweisen wurden dem Krankenhausinformationssystem SAP Logon 750 (SAP) entnommen. Hierzu wurden perinatale Arztbriefe, mikrobiologische Befunde und archivierte Akten manuell gesichtet und es wurden folgende Daten erhoben:

- Die Verabreichung von Antibiotika im Zeitraum von sieben Tagen vor Entbindung bis zur Entbindung. Nicht berücksichtigt wurden Gaben, die im Rahmen der Sectio caesarea verabreicht wurden.
- Vaginale Abstriche innerhalb von 56 Tagen vor Entbindung. Bei positiven Abstrichen erfolgte die Dokumentation der Erregerspezies sowie deren Resistenzen.
- Intraoperative, gynäkologische Abstriche innerhalb von 56 Tagen vor Entbindung bzw. peripartal. Auch hier wurden im Falle eines positiven Abstrichergebnisses Erregerspezies und deren Resistenzen erhoben.

Die nachgewiesenen Erreger wurden entsprechend der in Abbildung 2 dargestellten und in 2.2.3 beschriebenen Codes für die kindlichen Nachweise zugeordnet.

2.3 Definitionen

Die Tabelle 5 gibt die Begriffsdefinitionen in der vorliegenden Arbeit wieder.

Tabelle 5: Definitionen

Begriff (Abkürzung in Neodat)	Definition
Gestationsalter (GA)	Alter der Schwangerschaft bei Geburt entsprechend der gynäkologischen Schätzung auf Grundlage von frühem pränatalem Ultraschall und gynäkologischer Untersuchung
Small for gestational Age (SGA)	Geburtsgewicht das für das entsprechende Gestationsalter unterhalb der 10. Perzentile liegt (Kramer et al., 2001, de Onis and Habicht, 1996).
Vorzeitiger Blasensprung/ Premature Rupture of Membrane (PROM)	PROM = Blasensprung vor Einsetzen der Wehentätigkeit (Caughey et al., 2008).
premature Preterm Rupture of Membrane (pPROM)	pPROM = PROM vor der 37 SSW (Caughey et al., 2008).
Apgar-Score (APGAR)	Standardisierte klinische Beurteilung mit Bewertung der Hautfarbe, des Pulses, des Muskeltonus, der Atmung und der Reflexerregbarkeit eines Neugeborenen im postnatalen Alter von 1,5 und 10 Minuten (Apgar, 1953, 2015).
Lungenreifetherapie (ANSPROF)	Kortikosteroidgabe an Mütter mit drohender Frühgeburt vor 34+0 Schwangerschaftswochen mit zwei mal 12mg Betamethason intra muskulär im Abstand von 24h (Berger et al., 2019). Bereits der Abschluss eines Zyklus wurde als erfolgte Lungenreifetherapie eingeordnet. Der Gebrauch alternativer Kortikosteroide wurde in dieser Arbeit ebenfalls als Lungenreifetherapie gewertet.

Begriff (Abkürzung in Neodat)	Definition
Invasive Beatmung (BEATM)	Beatmung über endotrachealen Tubus.
Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)	Beatmungsbedarf oder Bedarf von zusätzlichem Sauerstoff im Alter von 36 Schwangerschaftswochen um eine Sauerstoffsättigung von >90% über 30 Minuten zu halten (Shennan et al., 1988, Walsh et al., 2003, Walsh et al., 2004)
Nekrotisierende Enterocolitis (NEC)	Definitive oder fortgeschrittene (Stadium I, II oder III nach Bell (Bell et al., 1978)) nekrotisierende, transmurale Entzündung des Darms.
Fokale Intestinale Perforation (FIP)	Spontane Darmwandperforation, die eine Laparoskopie erforderte und im Rahmen derer makroskopisch diagnostiziert wurde.
Klinische Sepsis	Klinischer/laborchemischer Symptomkomplex bestehend aus dem Vorliegen von Symptomen (Temperatur >38°C oder <36,5°C; Tachykardie >200min ⁻¹ oder neu aufgetretene Bradykardie <80min ⁻¹ ; kapilläre Füllungszeit >2s; neu aufgetretene Apnoe >20s; Base Excess <-10mmol/l; Hyperglykämie >140mg/dl; veränderte Hautfarbe; zentral-periphere Temperaturdifferenz >2°C; erhöhter Sauerstoffbedarf; instabiler Allgemeinzustand; Apathie) und/oder veränderten Laborparametern (CRP >10mg/l; Interleukin-6 oder -8 (laboreigenen Referenzwerte); unreife/neutrophile Verhältnis (I/T-Quotient) >0,2) und einer ABT für mindestens fünf Tage ohne einen Erregernachweis in der Blutkultur und ohne eine offensichtliche Infektion an anderer Stelle (Zemlin et al., 2019)

Begriff (Abkürzung in Neodat)	Definition
Kultugesicherte Sepsis	Klinische Sepsis mit einem Erregernachweis in der Blutkultur (Zemlin et al., 2019)
Early-Onset Sepsis (EOS)	Sepsis, die innerhalb der ersten 72 Lebensstunden auftritt (Hornik et al., 2012). In dieser Arbeit beziehen sich Zahlen zu EOS immer auf eine kultugesicherte Sepsis im entsprechenden Zeitraum.
Late-Onset Sepsis (LOS)	Sepsis, die nach 72 Stunden auftritt. In dieser Arbeit beziehen sich die Zahlen zur LOS immer auf eine kultugesicherte Sepsis im entsprechenden Zeitraum.
Retinopathia praematurorum (ROP)	Gestörte Vaskularisierung der Netzhaut, bei der es zu extraretinalen Gefäßproliferationen kommt, die wiederum eine Netzhautablösung verursachen können (Bashinsky, 2017). Ausprägungsgrad 3-5 wurden berücksichtigt, die mittels Kryo-, Laser- oder Anti-VEGF-Therapie behandelt wurden.

Eigene Darstellung.

2.4 Datenspeicherung, Datenverarbeitung und Datenauswertung

Die Daten wurden in Microsoft Excel gesammelt und bearbeitet. Die uni- und multivariaten Analysen erfolgten in IBM SPSS Statistics. Das Vorgehen bei der Speicherung, Verarbeitung und Auswertung der Daten werden in diesem Abschnitt genauer erläutert.

Die in 2.2 erläuterten kindlichen, mütterlichen und mikrobiologischen Daten, sowie die Angaben zur ABT in der ersten Lebenswoche wurden patientenspezifisch auf Grundlage der Verschlüsselungsnummer in Microsoft Excel zusammengeführt.

Durch den Import in IBM SPSS Statistics entstand ein Datensatz, der die Patienten aller drei teilnehmenden Zentren enthielt.

In SPSS erfolgte dann eine Beschriftung und Codierung der verschiedenen Variablen. Anschließend wurden zusätzliche Variablen mit folgenden Informationen generiert:

- Eine kulturgesicherte Neugeborenen-Sepsis wurde eingeteilt in EOS und LOS abhängig vom Erkrankungsbeginn vor bzw. nach 48 Lebensstunden.
- Das tatsächliche Gestationsalter wurde aus den angegebenen Wochen und den zusätzlichen Tagen berechnet.
- Das Geburtsgewicht wurde in Gramm umgerechnet.
- SGA wurde als eigenständige Variable eingeführt und entsprach einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile.
- Die mütterlichen Abstrichdaten wurden zusammengefasst in Gruppen aus Bakterien, die den kindlichen ppE Kategorien I, II und III entsprachen oder sich lediglich hinsichtlich der Resistenzen unterschieden.
- Es wurde die Anzahl der unterschiedlichen Bakteriennachweise, bis zum 35. Lebenstag aus den in 1.4 erläuterten Screeninggruppen berechnet. Daraus wurden dichotome Variablen erstellt, die Auskunft über das Vorliegen von "mindestens einem positiven Screeningergebnis aller Gruppen" und "2 oder mehr positive Screeningergebnisse aller Gruppen" lieferten.
- Folgende Informationen wurden vereinfacht zu dichotomen Variablen: NEC, FIP, Lungenreifetherapie, pPROM, Beatmung, Surfactantgabe, ROP
- Bei nachgewiesenem ppE im kindlichen Screening wurde geprüft, ob ein in der Spezies identischer Keim im mütterlichen Abstrich auftrat. Dabei war eine Übereinstimmung unabhängig von den vorliegenden Resistenzen. Die mütterlichen Übereinstimmungen wurden entsprechend der zugehörigen Kategorie des ppE (1.4) des Kindes zusammengefasst.

2.4.1 Statistische Auswertung der Daten

Die gesamte statistische Auswertung erfolgte in IBM SPSS Statistics. Grafiken wurden in Graph Pad prism, Version 8.4.0., erstellt.

2.4.1.1 Univariate Analyse

Demographischen Daten der Studienkohorte wurden deskriptiv mithilfe der Mittelwerte mit Standardabweichung (Gestationsalter und Geburtsgewicht) beziehungsweise prozentuale Häufigkeiten (Geschlecht, Mehrlinge, neonatologisches Zentrum, präpartale ABT, Lungenreifetherapie, postnatale Steroidtherapie, Surfactantgabe, Geburtsmodus, vorzeitiger Blasensprung, ABGAR-Score, Beatmung, Versterben, Versterben vor dem 35. Lebenstag, ABT am ersten Lebenstag / in der ersten Lebenswoche / ausschließlich in den ersten 48 Stunden, BPD, ROP, EOS, LOS, FIP, NEC) über die Funktion „deskriptive Statistik“ errechnet. Es erfolgte die Darstellung der demographischen Daten des Gesamtkollektivs und einer Subgruppe von Frühgeborenen mit Gestationsalter unter 28 SSW.

Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen einer frühen ABT und anderen möglichen Risikofaktoren auf die Besiedlung mit ppE wurden zunächst univariate Analysen durchgeführt. Metrische Variablen wurden mittels t-Test, numerische Variablen mittels Chi-Quadrat-Test oder bei weniger als 5 Kindern in einer Gruppe mittels Fisher-Exakt-Test analysiert. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als signifikant gewertet.

2.4.1.2 Multivariate Analyse

Im Anschluss an die univariate Analysen wurden logistische Regressionsmodelle angewendet, um unabhängige Risikofaktoren für die Besiedlung mit ppE zu identifizieren. Parameter mit einem p-Wert $<0,1$ in der univariaten Analyse gingen als unabhängige Variablen in das binär logistische Regressionsmodell ein. Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (confidence interval; CI) wurden berechnet. Ein p-Wert <0.05 wurde als signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

Die folgenden Ergebnisse wurden in Teilen 2022 bereits von Bubser et al. veröffentlicht (Bubser et al., 2022). Alle bereits publizierten Tabellen und Abbildungen wurden entsprechend gekennzeichnet.

3.1 Übersicht über die Studienkohorte

Für die Studie wurden Daten von 1543 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von <32 SSW erhoben. Davon gingen 1407/1543 (91,2%) Kinder in die weiteren Auswertungen ein, welche bis zum 35. Lebensjahr überlebt hatten. Tabelle 6 zeigt die demographischen Daten der gesamten Studienkohorte und der Subkohorte der Frühgeborenen mit Gestationsalter <28 SSW.

Tabelle 6: demographische Daten der Studienkohorte

	Gestationsalter <32 SSW (n=1407)	Gestationsalter <28 SSW (n=480)
Gestationsalter (Wochen)	28,8 ± 2,4	26,0 ± 1,4
Geburtsgewicht (g)	1150,3 ± 415,9	754,0 ± 209,8
Geschlecht männlich (%)	720 (51,2)	237 (49,4)
Mehrlinge (%)	567 (40,3)	182 (37,9)
Zentrum		
Tübingen (I)	627 (44,6)	222 (46,3)
Bonn (II)	466 (33,1)	167 (34,8)
Stuttgart (III)	314 (22,3)	91 (19,0)
Pränatale ABT (%)	510 (47,0; n=1085)	221 (47,7; n=463)
Lungenreifetherapie (%)	1245 (90,2; n=1380)	424 (89,6; n=473)
Postnatale Steroidtherapie (%)	1245 (88,5; n=1380)	424 (88,3; n=473)

	Gestationsalter <32 SSW (n=1407)	Gestationsalter <28 SSW (n=480)
Surfactantgabe (%)	843 (59,9)	440 (91,7)
pPROM (%)	382 (31,7; n=1204)	129 (31,3; n=421)
Geburtsmodus (%)		
Spontan	152 (10,8)	57 (11,9)
Primär	711 (54,8)	241 (50,2)
Sekundär	482 (34,3)	182 (37,9)
APGAR 10	8,9 ± 1,0	8,6 ± 1,2
SGA (%)	214 (15,2; n=1406)	90 (18,8; n=479)
Beatmung (%)	474 (33,7)	303 (63,1)
Frühe ATB (1.Lebenswoche) (%)	911 (64,7)	428 (89,2)
EOS (%)	38 (2,7)	24 (5,0)
FIP (%)	56 (4,0; n=1403)	45 (9,4; n=479)
NEC (%)	41 (2,9; n=1406)	30 (6,3)
LOS (%)	139 (9,9)	98 (20,4)
BPD (%)	114 (8,1)	86 (17,9)
ROP (%)	228 (16,2; n=1170)	177 (38,3; n=462)
Tod (%)	14 (1,0)	8 (1,7)

In Anlehnung an Tabelle 1 (Bubser et al., 2022).

3.2 Epidemiologische Daten zur frühen Antibiotikatherapien und dem Nachweis potenziell pathogener Erreger

3.2.1 Epidemiologische Daten zur Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche

Von 1407 Frühgeborenen erhielten 623 (44,3%) am 1. Lebenstag eine ABT, in der 1. Lebenswoche waren es 911 Kinder (64,7%). Bei Kindern mit einem Gestationsalter < 28 SSW lag der Anteil an Frühgeborenen, die eine ABT am 1. Lebenstag bzw. in der 1. Lebenswoche erhielten bei 64,2% (308/480) bzw. 89,2% (428/480). Bei den Kindern, welche eine ABT in der ersten Lebenswoche erhalten hatten, wurde die Therapie bei 28,1% (256/911, Gestationsalter <32 SSW) und 20,8% (89/428, Gestationsalter <28 SSW) nach spätestens 48h wieder abgesetzt. Die Daten sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Epidemiologische Daten zur Antibiotikatherapien in der ersten Lebenswoche für Frühgeborene mit Gestationsalter <32 SSW und <28SSW, die bis zum 35. Lebenstag überlebten

	Gestationsalter <32 SSW (n=1407)	Gestationsalter <28 SSW (n=480)
ABT am 1. Lebenstag (%)	623 (44,3)	308 (64,2)
ABT in 1. Lebenswoche (%)	911 (64,7)	428 (89,2)
ABT für ≤48h in der 1. Lebenswoche (%)	256 (18,2)	89 (18,5)

Daten in Teilen entsprechend des Abschnittes Epidemiology of early antibiotic exposure (Bubser et al., 2022)

Innerhalb der 1. Lebenswoche entwickelten 67/1407 (4,8%) und 42/480 (8,8%) der Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW eine kulturgesicherte Sepsis. Eine EOS trat bei 38/1407 (2,7%) der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter <32 SSW bzw. bei 24/480 (5,0%) der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter <28 SSW auf; eine LOS kam bei 29/1407 (2,1%) und 18/480 (3,8%) der Kinder mit einem Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW in der ersten Lebenswoche vor.

3.2.2 **Epidemiologische Daten zum Nachweis potenziell pathogener Erreger**

3.2.2.1 Häufigkeit des Nachweises potenziell pathogener Erreger während des gesamten Aufenthaltes auf der Intensivstation

Betrachtet man den gesamten Aufenthalt auf der NICU, so wurden bei 708/1407 (50,3%) der Kinder mindestens ein ppE der Kategorie I oder III im Screening nachgewiesen. Mindestens einen Nachweis eines multi-resistenten Erregers (ppE der Kategorie I) hatten 316/1407 (22,5%) der FG. Bei 584/1407 (41,5%) aller Kinder wurde mindestens ein ppE der Kategorie III detektiert. In der Subgruppe der Frühgeborenen mit Gestationsalter <28 SSW wurde bei auf 290/480 (60,4%) mindestens ppE der Kategorie I oder III, bei 154/480 (32,1%) mindesten ein ppE der Kategorie I und bei 244 /480 (50,8%) mindestens ein ppE der Kategorie III nachgewiesen. Bei den Frühgeborenen, die aufgrund ihres Todes vor dem 35. Lebenstag aus der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden, wurde bei 6/136 (4,4%), 6/136 (4,4%) bzw. 9/136 (6,6%) mindestens ein ppE der Kategorie I, Kategorie III bzw. der Kategorie I oder III nachgewiesen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Nachweishäufigkeit potenziell pathogener Erreger im gesamten Aufenthalt auf einer Intensivstation für Frühgeborene mit Gestationsalter <32 SSW und <28SSW die bis zum 35. Lebenstag überlebten

	Gestationsalter <32 SSW (n=1407)	Gestationsalter <28 SSW (n=480)
Min 1 Kategorie I (%)	316 (22,5)	154 (32,1)
Min. 1 Kategorie III (%)	584 (41,5)	244 (50,8)
Min. 1 Kategorie I/ III (%)	708 (50,3)	290 (60,4)

Eigene Darstellung.

3.2.2.2 Spektrum der nachgewiesenen Keime

Die drei am häufigsten detektierten ppE der Gruppe I waren *Enterobacter spp.* 2MRGN mit 27,9%, *E.coli* 2MRGN mit 13,1% und *Klebsiella spp.* 2MRGN mit 12,9%. Das Spektrum der nachgewiesenen ppE der Kategorie I ist detailliert in Abbildung 3 dargestellt.

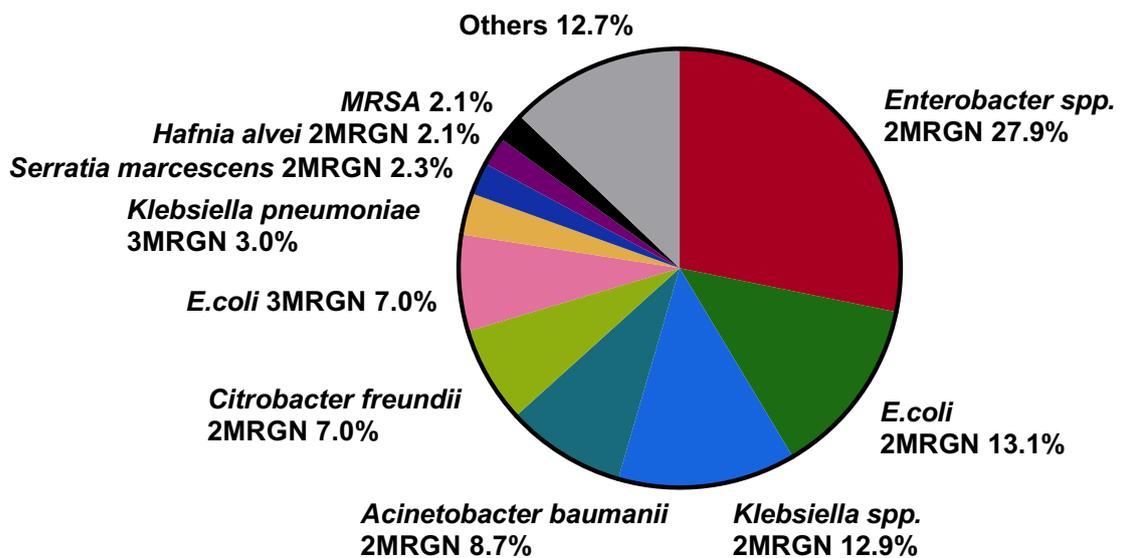


Abbildung 3: Spektrum der potenziell pathogenen Erreger der Kategorie I Entsprechend der supplementären Grafik 2 (Bubser et al., 2022).

Von den nachgewiesenen ppE der Kategorie III waren 86,9% *Enterobacter spp.*, 9,5% *Serratia marcescens* und 3,5% *Pseudomonas aeruginosa*.

Von den Frühgeborenen mit positivem Nachweis eines ppE war der gleiche Erreger bei 30/1082 (2,1%) bereits im präpartalen mütterlichen Abstrich zu finden.

3.2.2.3 Zeitpunkt des Erstnachweises potenziell pathogener Erreger

Bei den meisten Kindern wurde bereits früh während des Krankenhausaufenthaltes der erste ppE nachgewiesen. Abbildung 4 und Abbildung 5 zeigen die Nachweishäufigkeiten pro Lebenstag für die ppE der Kategorien I und III. Von den Erstnachweisen der ppE der Kategorie I und III erfolgten 50% bis zum 20. Lebenstag; 90% der Erstnachweise von ppE der

Kategorie I erfolgen bis zum 67. Lebensstag, derer von ppE der Kategorie III bis zum 57. Lebensstag.

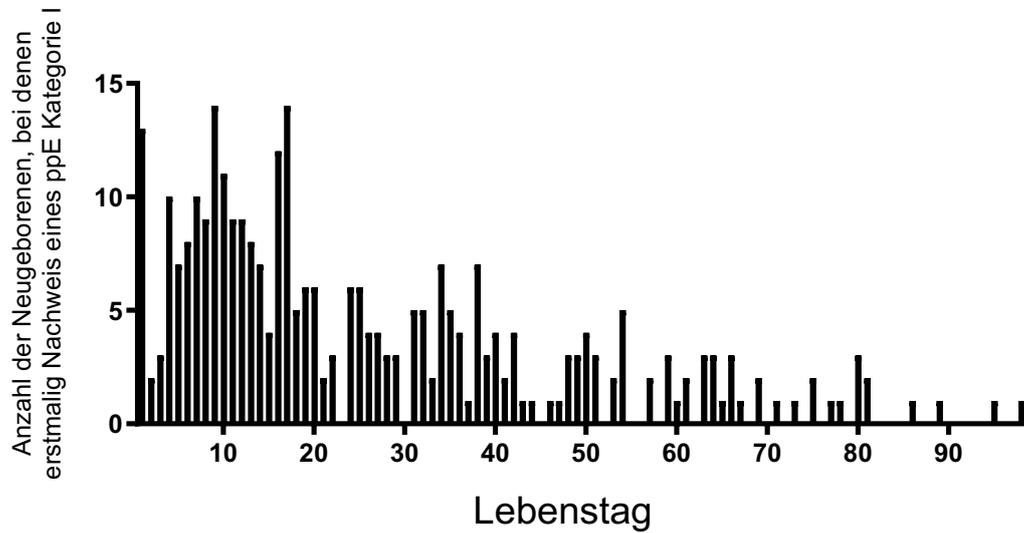


Abbildung 4: Anzahl der Erstnachweise eines potenziell pathogenen Erregers der Kategorie I je Lebensstag Entsprechend der supplementären Grafik 1 (Bubser et al., 2022).

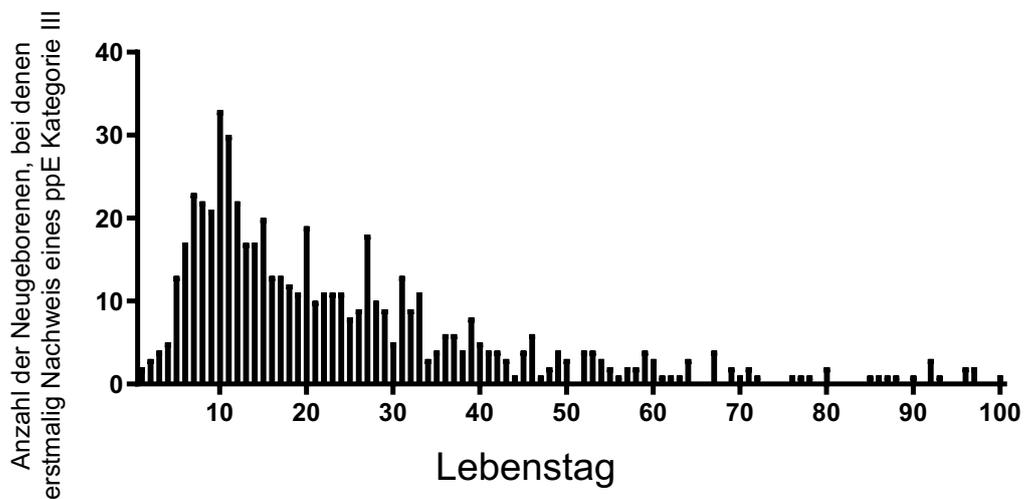


Abbildung 5: Anzahl der Erstnachweise eines potenziell pathogenen Erregers der Kategorie III je Lebensstag Entsprechend der supplementären Grafik 1 (Bubser et al., 2022).

3.2.2.4 Häufigkeit des Nachweises potenziell pathogener Erreger bis zum 35. Lebenstag

Da das Risiko einen ppE zu akquirieren mit steigender Dauer des Krankenhausaufenthaltes zunahm, wurden zur besseren Vergleichbarkeit im Weiteren nur Nachweise von ppE bis zum Lebenstag 35 betrachtet. Dieser Zeitpunkt wurde, wie oben bereits erläutert, gewählt, weil der Einfluss einer frühen ABT auf die erste Phase der Mikrobiomentwicklung untersucht werden sollte. Da das Screening wöchentlich stattfindet, konnte durch Einschluss aller Daten bis zum 35. Lebenstag sichergestellt werden, dass der gesamte erste Monat erfasst wurde.

Bis zum 35. Lebenstag wurde bei 547/1407 (38,9%) der Frühgeborene mit Gestationsalter <32 SSW mindestens ein ppE der Kategorien I oder III im Screening nachgewiesen. Mindestens einen Nachweis eines ppE der Kategorie I bzw. Kategorie III bis zum 35. Lebenstag hatten 215/1407(15,3%) bzw. 448/1407 (31,8%) der Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW. Bei Kindern mit Gestationsalter <28 SSW wurde bis zum 35. Lebenstag bei 182/480 (37,9%) der Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW mindestens ein ppE der Kategorien I oder III im Screening nachgewiesen. Mindestens einen Nachweis eines ppE der Kategorie I bzw. Kategorie III bis zum 35. Lebenstag hatten 86/480 (17,9%) bzw. 149/480 (31,0%) der Frühgeborene mit Gestationsalter <28 SSW (Tabelle 9).

Tabelle 9: Nachweishäufigkeit ppE bis zum 35. Lebenstag für Frühgeborene mit Gestationsalter <32 SSW und <28SSW die bis dahin überlebten

	Gestationsalter <32 SSW (n=1407)	Gestationsalter <28 SSW (n=480)
Min 1 Kategorie I (%)	215 (15,3)	86 (17,9)
Min. 1 Kategorie III (%)	448 (31,8)	149 (31,0)
Min. 1 Kategorie I/ III (%)	547 (38,9)	182 (37,9)

Daten entrenchted des Abschnittes "Detection of screening-targeted pathogens in very preterm infants" (Bubser et al., 2022)

3.3 Einflussfaktoren für dem Nachweis potenziell pathogener Erreger

Im nächsten Schritt werden eine frühe ABT und mögliche weitere Einflussfaktoren für den Nachweis ppE untersucht. Es erfolgte dann zunächst eine univariate Analyse, um mögliche Assoziationen zu detektieren.

Anschließend erfolgte eine logistische Regression der assoziierten Faktoren, um signifikante Zusammenhänge mit dem Auftreten ppE zu identifizieren. Alle folgenden Analysen wurden bezogen auf das Auftreten ppE bis zum 35.

Lebenstag durchgeführt.

3.3.1 Zusammenhang zwischen früher Antibiotikatherapie und dem Nachweis potenziell pathogener Erreger

Weder bei Kindern mit Gestationsalter <32 noch bei Kindern mit Gestationsalter <28 SSW gab es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer ABT in der ersten Lebenswoche und der Häufigkeit des Nachweis ppE der Kategorie I und/oder III.

Tabelle 10 zeigt die Häufigkeit des Nachweises ppE bei Kindern mit und ohne ABT in der ersten Lebenswoche.

Tabelle 10: Korrelation einer Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche mit dem Nachweis von ppE bis zum 35. Lebenstag bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW.

	Gestationsalter <32 SSW n=1407			Gestationsalter <28 SSW n=911		
	Keine ABT 1.Lebens- woche (n=496)	ABT 1.Lebens- woche (n=911)	p-Wert	Keine ABT 1.Lebens- woche (n=52)	ABT 1. Lebens- woche (n=428)	p- Wert
Min 1 Kategorie I (%)	74 (14,9)	141 (15,5)	0,78	8 (15,4)	78 (18,2)	0,61
Min. 1 Kategorie III (%)	168 (33,9)	280 (30,7)	0,23	17 (32,7)	132 (30,8)	0,79

Entsprechend Tabelle 2 (Bubser et al., 2022).

3.3.2 Zusammenhang zwischen weiteren Faktoren und dem Nachweis potenziell pathogener Erreger

Im nächsten Schritt wurden weitere Faktoren ausgewählt, die aufgrund vorbeschriebener Assoziationen mit Veränderungen des Mikrobioms einen möglichen Einfluss auf den Nachweis potenziell pathogener Erreger haben könnten. Dies waren das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, das Geschlecht, das Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft, das Zentrum der Entbindung, eine präpartale mütterliche ABT, ein vorzeitiger Blasensprung, der Entbindungsmodus, ein im Verhältnis zum Gestationsalter niedriges Geburtsgewicht (SGA), eine FIP sowie eine EOS.

Der Nachweis eines ppE der Kategorie I bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 und <28 SSW war signifikant mit dem Gestationsalter, dem Zentrum der Entbindung, einer präpartalen mütterlichen ABT, einem vorzeitigen Blasensprung und dem Entbindungsmodus assoziiert. Für Frühgeborene mit Gestationsalter <32 SSW war zusätzlich das Geburtsgewicht ein Einflussfaktor (Tabelle 11).

Der Nachweise eines ppE der Kategorie III bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW war signifikant nur mit dem Zentrum der Entbindung assoziiert. Für Frühgeborene mit Gestationsalter <28 SSW war kein Einflussfaktor statistisch signifikant mit dem Nachweis eines ppE der Kategorie III assoziiert (Tabelle 12).

Tabelle 11: Univariate Analyse potenzieller Einflussfaktoren für den Nachweis von ppE der Kategorie I bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW.

	Gestationsalter <32 SSW			Gestationsalter <28 SSW		
	Keine Kategorie I (n=1192)	Kategorie I (n=215)	p-Wert	Keine Kategorie I (n=394)	Kategorie I (n=86)	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	28,9 ± 2,3	28,3 ± 2,6	<0,01	26,0 ± 1,3	25,6 ± 1,4	<0,01
Geburtsgewicht (g)	1164,2 ± 421,2	1073,4 ± 377,0	<0,01	758,1 ± 206,6	735,2 ± 224,1	0,36
Geschlecht (m)	612 (51,3)	108 (50,2)	0,76	192 (48,7)	45 (52,3)	0,55
Mehrlinge	486 (40,8)	81 (37,7)	0,39	155 (39,3)	27(31,4)	0,17
<u>Zentrum</u>						
I	509 (81,2)	118 (18,8)	<0,01	170 (76,6)	52 (60,5)	<0,01
II	440 (94,4)	26 (5,6)		165 (98,8)	32 (37,2)	
III	243 (77,4)	71 (22,6)		59 (64,8)	2 (1,2)	
präpartale mütterliche ABT	408 (45,5; N=897)	102 (54,3; N=188)	0,03	169 (44,7; N=378)	52 (61,2; N=85)	<0,01
vorzeitiger Blasensprung	311 (30,5; N=1021)	71 (38,8; N=183)	0,03	98 (28,7; N=341)	31 (43,7; N=71)	0,01
<u>Entbindungsmodus</u>						
Spontan	123 (80,9)	29 (19,1)	0,01	40 (70,2)	17 (19,8)	<0,01
Primär	677 (87,8)	94 (12,2)		212 (88,0)	29 (33,7)	
Sekundär	390 (80,9)	92 (19,1)		142 (36,0)	40 (46,5)	
SGA	180 (15,1)	34 (15,8)	0,79	71 (18,1; N=393)	19 (22,1)	0,39
FIP	51 (4,3; N=1189)	5 (2,3)	0,18	41 (10,4; N=393)	4 (4,7)	0,10
EOS	31 (2,6)	7 (3,3)	0,59	19 (4,8)	5 (5,8)	0,78

In Anlehnung an die supplementäre Tabelle 1 (Bubser et al., 2022).

Tabelle 12: Univariate Analyse potenzieller Einflussfaktoren für den Nachweis von ppE der Kategorie III bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW

	Gestationsalter <32 SSW			Gestationsalter <28 SSW		
	Keine Kategorie III (n=959)	Kategorie III (n=488)	p-Wert	Keine Kategorie III (n=331)	Kategorie III (n=149)	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	28,8 ± 2,4	28,8 ± 2,3	0,86	26,0 ± 1,4	26,0 ± 1,4	0,99
Geburtsgewicht (g)	1154,0 ± 419,6	1142,4 ± 408,2	0,63	752,7 ± 204,0	756,8 ± 222,9	0,84
Geschlecht (m)	485 (50,6)	235 (52,5)	0,51	159 (48,0)	78 (52,3)	0,38
Mehrlinge	390 (40,7)	177 (39,5)	0,68	128 (38,7)	54 (36,2)	0,61
<u>Zentrum</u>						
I	468 (74,6)	159 (25,4)	<0,01	155 (69,8)	67 (30,2)	0,34
II	306 (65,7)	160 (34,3)		119 (71,3)	48 (28,7)	
III	185 (58,9)	129 (41,1)		57 (62,6)	34 (37,4)	
präpartale mütterliche ABT	358 (47,2; N=758)	152 (46,5; N=327)	0,82	148 (46,4; N=319)	73 (50,7; N=144)	0,39
vorzeitiger Blasensprung	265 (32,2; N=824)	117 (30,8; N=380)	0,64	83 (29,1; N=285)	46 (36,2; N=127)	0,15
<u>Entbindungsmodus</u>						
Spontan	107 (70,4)	45 (29,6)	0,85	43 (75,4)	14 (24,6)	0,09
Primär	524 (68,0)	247 (32,0)		173 (71,8)	68 (28,2)	
sekundär	326 (67,6)	156 (32,4)		115 (63,2)	67 (36,8)	
SGA	144 (15,0; N=420)	70 (15,6)	0,77	59 (17,9; N=330)	31 (20,8)	0,45
FIP	43 (4,5; N=955)	13 (2,9)	0,15	34 (10,3; N=330)	11 (7,4)	0,31
EOS	27 (2,8)	11 (2,5)	0,70	19 (5,7)	5 (3,4)	0,27

In Anlehnung an die supplementäre Tabelle 1 (Bubser et al., 2022).

3.3.3 Identifikation unabhängiger Einflussfaktoren für den Nachweis potenziell pathogener Erreger

Alle Faktoren aus der univariaten Analyse, die mit einem p-Wert von <0,1 mit dem Auftreten von ppE assoziiert waren, wurden im nächsten Schritt in eine logistische Regressionsanalyse aufgenommen. In dieser zeigte sich, dass das Zentrum der Entbindung der einzige unabhängige Einflussfaktor für die Besiedlung mit ppE der Kategorie I und III in der Gruppe der Frühgeborene mit

Gestationsalter <32 SSW blieb. Für ppE der Kategorie I, nicht aber für ppE der Kategorie III, war das Zentrum der Entbindung auch in der Subgruppe der Frühgeborene mit Gestationsalter <28 SSW ein unabhängiger Einflussfaktor (Tabelle 13 und Tabelle 14).

Die weiteren untersuchten Faktoren waren in der logistischen Regression nicht statistisch signifikant mit dem Nachweis ppE assoziiert. Diese ist vollständig in Tabelle 13 und Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 13: Logistische Regressionsanalyse der Einflussfaktoren für den Nachweis von ppE der Kategorie I bei Kindern mit einem Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW

	Gestationsalter <32 SSW; n=1407		Gestationsalter <28 SSW; n=480	
	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	0.9 (0.8-1.0)	0.13	0.9 (0.7-1.1)	0.15
Geburtsgewicht (g)	1.0 (1.0-1.0)	0.61	n.a.	n.a.
Zentrum				
I	1	<0,01[§]	1	<0,01[§]
II	0,05 (0,01-0,2)	<0,01	0,06 (0,01-0,26)	<0,01
III	1,4 (1,0-2,0)	0,08	1,8 (1,0-3,3)	0,05
präpartale mütterliche ATB	1.2 (0.8-1.9)	0.47	1.2 (0.7-2.2)	0.53
vorzeitiger Blasensprung	1.2 (0.8-1.9)	0.33	1.5 (0.8-2.7)	0.21
Geburtsmodus				
spontan	1	0,79 [§]	1	0,71 [§]
primär	1,0 (0,5-1,8)	0,89	0,7 (0,3-1,7)	0,43
sekundär	1,2 (0,7-2,1)	0,56	0,9 (0,4-1,9)	0,73

[§] der p-Wert entspricht dem Gesamteffekt (Wald-Test) einer kategorialen Variable mit mehreren Ausprägungen (Zentrum-/Entbindungsmodus) und gibt Auskunft über eine Assoziation zwischen unabhängigen und abhängiger (Nachweis eines ppE) Variablen.

In Anlehnung an Tabelle 3 (Bubser et al., 2022).

Tabelle 14: Logistische Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf den Nachweis von ppE der Kategorie III bei Kindern mit einem Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW

	Gestationsalter <32 SSW; n=1407		Gestationsalter <28 SSW; n=480	
	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
Zentrum			n.a.	n.a.
I	1	<0,01 [§]		
II	1,5 (1,2-2,0)	0,01		
III	2,1 (1,5-2,7)	<0,01		
Geburtsmodus	n.a.	n.a.		
spontan			1	0,09 [§]
primär			1,2 (0,6-2,3)	0,58
sekundär			1,8 (0,9-3,5)	0,09

[§] der p-Wert entspricht dem Gesamteffekt (Wald-Test) einer kategorialen Variable mit mehreren Ausprägungen (Zentrum-/Entbindungsmodus) und gibt Auskunft über eine Assoziation zwischen unabhängigen und abhängiger (Nachweis eines ppE) Variablen.
In Anlehnung an Tabelle 3 (Bubser et al., 2022).

3.4 Zusammenhang zwischen Beginn und Dauer einer frühen

Antibiotikatherapie und dem Nachweis potenziell pathogener Erreger

Im Folgenden wurde untersucht, ob Beginn und Dauer der frühen ABT einen Einfluss auf den Nachweis ppE haben könnte. Hierzu wurde nur die Subgruppe der Kinder weiter analysiert, die in der ersten Lebenswoche eine ABT erhalten hatten. Bei Kindern mit Gestationsalter <32 SSW bzw. Gestationsalter <28 SSW bestand diese Subgruppe aus 911/1407 (64,7%) Kindern bzw. 428/480 (89,2%) Kindern. Wieder erfolgte zunächst eine univariate Analyse und dann eine logistische Regression, in die alle Faktoren einbezogen wurden, welche in der univariaten Analyse mit einem p-Wert von <0,1 mit dem Nachweis eines ppE assoziiert waren.

3.4.1 Mögliche Einflussfaktoren für die Besiedlung mit potenziell pathogenen Erregern bei Kindern mit Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche

Der Beginn der ABT am ersten Lebenstag war signifikant mit dem Nachweis eines ppE der Kategorie III bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <28 SSW assoziiert. Bei Kindern, die eine ABT bereits am ersten Lebenstag erhalten hatten wurde bei 104/308 (33,8%) ein ppE der Kategorie III nachgewiesen,

während dies bei Kindern, die erst nach dem ersten Lebenstag eine ABT erhalten hatten nur bei 28/120 (23,3%) der Fall war.

Die gleiche Tendenz war in der Gruppe von Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW zu erkennen, die Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Der Nachweis eines ppE der Kategorie I war nicht mit dem Beginn der ABT am ersten Lebenstag assoziiert (Tabelle 15).

Tabelle 15: Korrelation des Beginns der Antibiotikatherapie am ersten Lebenstag mit dem Nachweis von ppE bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 und <28 SSW mit Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche.

	Gestationsalter <32 SSW n=911			Gestationsalter <28 SSW n=428		
	Keine ABT 1.Lebens- tag (n=288)	ABT 1.Lebens- tag (n=623)	p-Wert	Keine ABT 1.Lebens- tag (n=120)	ABT 1. Lebens- tag (n=308)	p-Wert
Min 1 Kategorie I (%)	43 (14,9)	98 (15,7)	0,76	18 (15,0)	60 (19,5)	0,28
Min. 1 Kategorie III (%)	82 (28,5)	198 (31,8)	0,31	28 (23,3)	104 (33,8)	0,04

In Anlehnung an Tabelle 4 (Bubser et al., 2022).

Der Nachweis von ppE der Kategorie I war bei Kindern mit Gestationsalter <28 SSW signifikant mit der Dauer der in der ersten Lebenswoche begonnenen ABT assoziiert. Die Häufigkeit eines Nachweises von ppE der Kategorie I lag bei einer Therapiedauer von maximal zwei Tagen bei 30/116 (25,9%). Bei längerer Dauer der ABT (2-7 Tage bzw. >7 Tage) sank die Nachweishäufigkeit eines ppE der Kategorie I auf 38/237(16,0%) bzw. 10/74 (12,8%).

Die Tendenz einer sinkende Nachweishäufigkeit bei Kindern mit längerer Therapiedauer war auch bei ppE der Kategorie III zu beobachten, allerdings ohne statistische Signifikanz. (Tabelle 16)

Tabelle 16: Korrelation der Dauer der ABT, die in der ersten Lebenswoche begonnen wurde mit dem Nachweis von ppE bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW.

	Gestationsalter <32 SSW				Gestationsalter <28 SSW			
	n=910		n=427		n=427		n=427	
	1-2 d ATB (n=296)	2-7d ATB (n=490)	>7 d ATB (n=124)	p- Wert	1-2 d ATB (n=116)	2-7 d ATB (n=237)	>7 d ATB (n=74)	p-Wert
Min 1 Kategorie I (%)	46 (15,5)	79 (16,1)	16 (12,9)	0,68	30 (25,9)	38 (16,0)	10 (12,8)	0,04
Min. 1 Kategorie III (%)	102 (34,5)	146 (29,8)	32 (25,8)	0,17	41 (35,3)	74 (31,2)	17 (23,0)	0,2

In Anlehnung an Tabelle 4 (Bubser et al., 2022).

Wie bereits unter 3.3.2 beschrieben, wurde auch für die Subgruppe der Kinder, die in der ersten Lebenswoche eine ABT erhalten hatten, weitere mögliche Einflussfaktoren auf die Besiedlung mit ppE in einer univariat Analyse untersucht. Diese waren analog zu 3.3.2 das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, das Geschlecht, das Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft, das Zentrum der Entbindung, eine präpartale mütterliche ABT, ein vorzeitiger Blasensprung, der Entbindungsmodus, ein im Verhältnis zum Gestationsalter niedriges Geburtsgewicht (SGA), eine FIP sowie eine EOS.

Das Gestationsalter, das Zentrum der Entbindung, eine präpartale mütterliche ABT, ein vorzeitiger Blasensprung und der Entbindungsmodus gingen aus der univariaten Analyse als signifikante, mit dem Nachweis von ppE der Kategorie I assoziierte, Faktoren bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 und <28 SSW mit ABT in der ersten Lebenswoche hervor. Für Frühgeborene mit Gestationsalter <32 SSW war zusätzlich das Geburtsgewicht ein signifikant assoziierter Faktor (Tabelle 17).

Das Geschlecht und das Zentrum der Entbindung waren signifikant mit dem Nachweis von ppE der Kategorie III bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und ABT in der ersten Lebenswoche assoziiert (Tabelle 18).

Tabelle 17: Univariate Analyse potenzieller Einflussfaktoren für den Nachweis von ppE der Kategorie I bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW mit Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche.

	Gestationsalter <32 SSW			Gestationsalter <28 SSW		
	Keine Kategorie I (n=770)	Kategorie I (n=141)	p-Wert	Keine Kategorie I (n=350)	Kategorie I (n=78)	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	28,2 ± 2,4	27,4 ± 2,6	0,01	25,9 ± 1,3	25,5 ± 1,4	<0,01
Geburtsgewicht (g)	1079,5 ± 428,4	973,0 ± 376,7	<0,01	748,4 ± 205,8	726,8 ± 214,8	0,43
Geschlecht (m)	402 (52,2)	74 (52,5)	0,95	172 (49,1)	41 (52,6)	0,59
Mehrlinge	290 (37,7)	45 (31,9)	0,19	138 (39,4)	25 (32,1)	0,23
Zentrum						
I	339 (81,3)	78 (18,7)	<0,01	151 (75,1)	50 (24,9)	<0,01
II	310 (95,4)	15 (4,6)		147 (99,3)	1 (0,7)	
III	121 (71,6)	48 (28,4)		52 (65,8)	27 (34,2)	
präpartale mütterliche ABT	284 (48,2; n=589)	74 (59,7; n=124)	0,02	153 (45,8; n=334)	49 (63,6; n=77)	<0,01
vorzeitiger Blasensprung	233 (35,6; n=655)	58 (47,9; n=121)	0,01	94 (30,9; n=304)	31 (47,7; n=65)	0,01
Entbindungsmodus						
Spontan	79 (77,5)	23 (22,5)	<0,01	37 (71,2)	15 (28,8)	<0,01
Primär	407 (88,9)	51 (11,1)		184 (88,0)	25 (12,0)	
Sekundär	283 (80,9)	67 (19,1)		129 (77,2)	38 (22,8)	
SGA	112 (14,5)	25 (17,7)	0,33	64 (18,3; N=350)	17 (21,8)	0,47
FIP	47 (6,1; N=767)	5 (3,6)	0,23	37 (10,6; N=349)	4 (5,1)	0,20
EOS	31 (4,0)	7 (5,0)	0,61	19 (5,4)	5 (6,4)	0,79

In Anlehnung an die supplementäre Tabelle 2 (Bubser et al., 2022).

Tabelle 18: Univariate Analyse potenzieller Einflussfaktoren für den Nachweis von ppE der Kategorie I bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und <28 SSW mit Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche.

	Gestationsalter <32 SSW			Gestationsalter <28 SSW		
	Keine Kategorie III (n=631)	Kategorie III (n=280)	p-Wert	Keine Kategorie III (n=296)	Kategorie III (n=132)	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	28,1 ± 2,4	27,9 ± 2,4	0,38	25,9 ± 1,4	25,8 ± 1,4	0,76
Geburtsgewicht (g)	1070,0 ± 425,2	1047,2 ± 416,2	0,45	741,8 ± 199,9	750,4 ± 223,8	0,69
Geschlecht (m)	316 (50,1)	160 (57,1)	0,05	143 (48,3)	70 (53,0)	0,37
Mehrlinge	236 (37,4)	99 (35,4)	0,56	114 (38,5)	49 (37,1)	0,78
Zentrum						
I	309 (74,1)	108 (25,9)		140 (69,7)	61 (30,3)	
II	223 (68,6)	102 (31,4)	<0,01	106 (71,6)	42 (28,4)	0,42
III	99 (58,6)	70 (41,4)		50 (63,3)	29 (36,7)	
präpartale mütterlich ABT	254 (50,7; n=501)	104 (49,1; n=212)	0,69	134 (47,2; n=284)	68 (53,5; n=127)	0,23
vorzeitiger Blasensprung	198 (36,8; n=538)	93 (39,1; n=238)	0,55	80 (31,3; n=256)	45 (39,8; n=113)	0,11
Entbindungsmodus						
Spontan	74 (72,5)	28 (27,5)		39 (75,0)	13 (25,0)	
Primär	314 (68,6)	144 (31,4)	0,78	151 (72,2)	58 (27,8)	0,12
Sekundär	242 (69,1)	108 (30,9)		106 (63,5)	61 (36,5)	
SGA	92 (14,6; N=631)	45 (16,1)	0,56	53 (17,9)	28 (21,2)	0,42
FIP	41 (6,5; N=627)	11 (3,9)	0,12	32 (10,8; N=295)	9 (6,8)	0,19
EOS	27 (4,3)	11 (3,9)	0,81	19 (6,4)	5 (3,8)	0,28

In Anlehnung an die supplementäre Tabelle 2 (Bubser et al., 2022).

3.4.2 Multivariate Analyse zum Einfluss des Beginns und der Dauer einer frühen Antibiotikatherapie auf den Nachweis potenziell pathogener Erreger

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse hatte der Beginn einer ABT am ersten Lebenstag bei Frühgeborenen, die in der ersten Lebenswoche ABT erhielten, keinen unabhängigen Effekt auf den Nachweis von ppE.

Die Dauer der ABT war in der multivariaten Analyse ein signifikanter Einflussfaktor für den Nachweis von ppE der Kategorie III. So hatte eine ABT, die in der ersten Lebenswoche begonnen und länger als sieben Tage fortgeführt worden war, bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW einen signifikant protektiven Einfluss auf den Nachweis von ppE der Kategorie III im Vergleich zu einer Therapiedauer von max. 48 Stunden. Die gleiche Tendenz zeigte sich für eine Therapiedauer von 3-7 Tagen, allerdings ohne statistische Signifikanz. In der Subgruppe von Frühgeborenen mit Gestationsalter <28 SSW zeigten ABT die länger als zwei Tage andauerten ebenfalls protektive Tendenzen, aber auch hier ohne statistische Signifikanz. Die Dauer der ABT hatte keinen Einfluss auf den Nachweis von ppE der Kategorie I bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und Gestationsalter <28 SSW (Tabelle 19 bis Tabelle 22).

Als weiterer signifikanter Faktor für den Nachweis von ppE konnte auch in dieser Analyse wieder das Zentrum der Entbindung identifiziert werden. Dieses war bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und Gestationsalter <28 SSW unabhängig mit dem Nachweis von ppE der Kategorie I und bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW mit dem Nachweis von ppE der Kategorie III assoziiert (Tabelle 19 bis Tabelle 22).

Tabelle 19: Logistische Regressionsanalyse des Einfluss einer Antibiotikatherapie am ersten Lebenstag und der Therapiedauer bei Kindern mit einem Gestationsalter <32 SSW die eine frühe Antibiose erhielten und bis zum 35. Lebenstag überlebt haben auf die Besiedlung mit ppE der Kategorie I bis zum 35. Lebenstag

Gestationsalter <32 SSW; n=911; Krinko I				
	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	0,9 (0,8-1,1)	0,34	0,9 (0,8-1,1)	0,29
Geburts-gewicht (g)	1,0 (1,0-1,0)	0,45	1,0 (1,0-1,0)	0,52
Zentrum				
I	1	<0,01[§]	1	<0,01[§]
II	<0,1 (<0,1-0,2)	<0,01	<0,1 (<0,1-0,2)	<0,01
III	1,9 (1,2-3,0)	0,01	1,9 (1,2-3,0)	0,01
Pränatale ABT	1,1 (0,7-1,8)	0,71	1,1 (0,7-1,8)	0,70
Vorzeitiger Blasensprung	1,4 (0,9-2,3)	0,18	1,4 (0,9-2,4)	0,16
Geburtsmodus				
spontan	1	0,84 [§]	1	0,76
primär	0,8 (0,4-1,8)	0,65	0,8 (0,4-1,7)	0,52
sekundär	1,0 (0,5-1,9)	0,95	0,9 (0,5-1,8)	0,84
ABT am 1. Lebenstag	1,0 (0,6-1,8)	0,89	n.a.	n.a.
ABT Dauer				
1-2d			1	0,37 [§]
3-7d			1,4 (0,8-2,2)	0,22
>7d			0,9 (0,4-2,1)	0,86

[§] der p-Wert entspricht dem Gesamteffekt (Wald-Test) einer kategorialen Variable mit mehreren Ausprägungen (Zentrum/-Entbindungsmodus) und gibt Auskunft über eine Assoziation zwischen unabhängigen und abhängiger (Nachweis eines ppE) Variablen.

In Anlehnung an Tabelle 4 (Bubser et al., 2022).

Tabelle 20: Logistische Regressionsanalyse des Einfluss einer Antibiotikatherapie am ersten Lebenstag und der Therapiedauer bei Kindern mit einem Gestationsalter <32 SSW die eine frühe Antibiose erhielten und bis zum 35. Lebenstag überlebt haben auf die Besiedlung mit ppE der Kategorie III bis zum 35. Lebenstag

		Gestationsalter <32 SSW; n=911; Krinko III			
		OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
Zentrum					
I		1	<0,01[§]	1	<0,01[§]
II		1,5 (1,1-2,2)	0,02	1,7 (1,2-2,4)	<0,01
III		2,3 (1,5-3,5)	<0,01	2,3 (1,5-3,4)	<0,01
Vorzeitiger Blasensprung		1,1 (0,8-1,6)	0,55	1,1 (0,8-1,6)	0,48
Geburtsmodus					
spontan		1	0,35 [§]	1	0,42 [§]
primär		1,7 (1,0-3,0)	0,07	1,6 (0,9-2,9)	0,92
sekundär		1,5 (0,8-2,6)	0,18	1,4 (0,8-2,5)	0,20
ABT am 1. Lebenstag		1,1 (0,8-1,6)	0,57	n.a.	n.a.
ABT Dauer		n.a.	n.a.		
1-2d				1	0,08 [§]
3-7d				0,8 (0,5-1,1)	0,13
>7d				0,6 (0,3-0,97)	0,04

[§] der p-Wert entspricht dem Gesamteffekt (Wald-Test) einer kategorialen Variable mit mehreren Ausprägungen (Zentrum-/Entbindungsmodus) und gibt Auskunft über eine Assoziation zwischen unabhängigen und abhängiger (Nachweis eines ppE) Variablen.
In Anlehnung an Tabelle 4 (Bubser et al., 2022).

Tabelle 21: Logistische Regressionsanalyse des Einfluss einer Antibiotikatherapie am ersten Lebenstag und der Therapiedauer bei Kindern mit einem Gestationsalter <28 SSW die eine frühe Antibiose erhielten und bis zum 35. Lebenstag überlebt haben auf die Besiedlung mit ppE der Kategorie I bis zum 35. Lebenstag

Gestationsalter <28 SSW; n=428; Krinko I				
	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
Gestationsalter (Wochen)	0,9 (0,7-1,1)	0,18	0,8 (0,7-1,0)	0,12
Zentrum				
I	1	<0,01[§]	1	<0,01[§]
II	<0,1 (<0,1-0,2)	<0,01	<0,1 (<0,1-0,2)	<0,01
III	1,6 (0,9-3,1)	0,13	1,6 (0,8-3,0)	0,17
Pränatale ABT	1,1 (0,6-2,1)	0,71	1,1 (0,6-2,1)	0,70
Vorzeitiger Blasensprung	1,7 (0,9-3,1)	0,13	1,8 (1,0-3,4)	0,08
Geburtsmodus				
spontan	1	0,89 [§]	1	0,86 [§]
primär	0,8 (0,3-2,0)	0,63	0,8 (0,3-2,0)	0,59
sekundär	0,9 (0,4-2,8)	0,70	0,8 (0,4-1,9)	0,66
ABT am 1. Lebenstag	1,3 (0,6-2,8)	0,45	n.a.	n.a.
ABT Dauer	n.a.	n.a.		
1-2d			1	0,57 [§]
3-7d			0,9 (0,5-1,7)	0,65
>7d			0,6 (0,2-1,6)	0,29

[§] der p-Wert entspricht dem Gesamteffekt (Wald-Test) einer kategorialen Variable mit mehreren Ausprägungen (Zentrum-/Entbindungsmodus) und gibt Auskunft über eine Assoziation zwischen unabhängigen und abhängiger (Nachweis eines ppE) Variablen.

In Anlehnung an Tabelle 4 (Bubser et al., 2022).

Tabelle 22: Logistische Regressionsanalyse des Einfluss einer Antibiotikatherapie am ersten Lebenstag und der Therapiedauer bei Kindern mit einem Gestationsalter <28 SSW die eine frühe Antibiose erhielten und bis zum 35. Lebenstag überlebt haben auf die Besiedlung mit ppE der Kategorie III bis zum 35. Lebenstag

Gestationsalter <28 SSW; n=428; Krinko III				
	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
Vorzeitiger Blasensprung	1,4 (0,9-2,4)	0,15	1,6 (0,9-2,6)	0,09
Geburtsmodus				
spontan	1	0,41 [§]	1	0,43 [§]
primär	1,6 (0,7-3,6)	0,22	1,6 (0,7-3,6)	0,24
sekundär	1,7 (0,8-3,6)	0,19	1,7 (0,8-3,6)	0,20
ABT am 1. LT	1,3 (0,7-2,2)	0,37	n.a.	n.a.
ABT Dauer	n.a.	n.a.		
1-2d			1	0,24 [§]
3-7d			0,7 (0,4-1,2)	0,22
>7d			0,6 (0,3-1,2)	0,11

[§] der p-Wert entspricht dem Gesamteffekt (Wald-Test) einer kategorialen Variable mit mehreren Ausprägungen (Zentrum-/Entbindungsmodus) und gibt Auskunft über eine Assoziation zwischen unabhängigen und abhängiger (Nachweis eines ppE) Variablen.

In Anlehnung an Tabelle 4 (Bubser et al., 2022).

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss einer frühen Antibiotikatherapie auf die Wahrscheinlichkeit einer Besiedlung mit ppE bei Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW analysiert.

4.1 Inzidenz von Antibiotikatherapien und dem Auftreten von Sepsis

In der hier betrachteten Studienkohorte erhielten knapp 65% aller Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 SSW in der ersten Lebenswoche Antibiotika. Bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 28 SSW waren es knapp 90 %. Dies entspricht den Angaben in einer vergleichbaren Kohorte aus Deutschland, die zeigte, dass ca. 85% einer Studienkohorte von 8534 Frühgeborenen mit Gestationsalter unter 33 SSW und einem Geburtsgewicht unter 1500g während ihres Krankenhausaufenthaltes mit Antibiotika behandelt wurden. Mit sinkendem Gestationsalter stieg der Anteil der mit Antibiotika behandelten Kinder an (Härtel et al., 2017). Ähnliche Daten existieren auch aus den USA; diese zeigen, dass zwischen 82% und 90% der Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht unter 1000g (Extrem low birthweight, ELBW) Antibiotika in den ersten drei Lebenstagen erhalten (Flannery et al., 2018, Mukhopadhyay et al., 2019).

Die Ursache für diesen sehr hohen Antibiotikaeinsatz bei Frühgeborenen ganz zu Beginn des Lebens liegt darin, dass Infektionen bei Frühgeborenen mit einer sehr hohen Mortalität und Morbidität verbunden sind (Barton et al., 1999, Stoll et al., 2004). Es konnte gezeigt werden, dass bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g, die eine Sepsis entwickelten, ca. 18% der Kinder verstarben und ca. 25% schwere Einschränkungen zeigten (Brocklehurst et al., 2011). Bei begründetem Infektionsverdacht ist daher ein unmittelbarer Therapiebeginn entscheidend. Die Häufigkeit einer kulturgesicherten EOS lag in unserer Kohorte mit 2,7% bei Frühgeborenen mit Gestationsalter unter 32 SSW bzw. 5% in der Subgruppe von Kindern mit Gestationsalter unter 28 SSW niedrig, aber übereinstimmend mit den entsprechenden Daten aus der Literatur (Stoll et al., 2020, Schrag et al., 2016, Hossain et al., 2015, Köstlin-Gille et al., 2021). Auch die Inzidenz der kulturgesicherten LOS in der ersten Lebenswoche

lag bei „nur“ 2,1%. Diese Zahlen sind im Vergleich zu den begonnenen Antibiotikatherapiezyklen sehr niedrig. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass die Definition einer Sepsis den Nachweis eines Erregers in der Blutkultur oder einer anderen Körperflüssigkeit fordert und dass dies gerade bei sehr kleinen Frühgeborenen oft nicht gelingt, so dass die tatsächliche Sepsis-Inzidenz sicherlich deutlich höher liegt. Auch stellt sich die Frage, ob gerade aufgrund der frühen Antibiotikatherapie Septitiden zu Beginn des Lebens erst gar nicht klinisch relevant werden. Eine Auswertung an 14926 Frühgeborenen mit Gestationsalter unter 32 SSW aus Deutschland zeigte, dass die Inzidenz der klinischen EOS mit 12,7% deutlich höher als die Inzidenz einer kulturgesicherten EOS lag (Stoll et al., 2020, Schrag et al., 2016, Hossain et al., 2015, Köstlin-Gille et al., 2021). Die Weiterentwicklung diagnostischer Verfahren mit höherer Sensitivität als die der Blutkultur ist daher ein wichtiges Ziel. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass mittels Polymerase-Kettenreaktions-Diagnostik bei 45% von 208 untersuchten Neugeborenen erfolgreich ein Erreger im Blut nachweisbar war, im Vergleich von nur 2,4% der Nachweise mittels Kultur (Oeser et al., 2020).

Um den Einsatz von Antibiotika möglichst gering zu halten, erfolgte gemäß der aktuell gültigen Leitlinie wie unter 1.2 beschrieben eine Evaluation der Antibiotikatherapien nach 48 Stunden. In unserer Studienkohorte wurde bei 28,1% der Frühgeborenen, die in der ersten Lebenswoche Antibiotika erhalten hatten, die Therapie nach maximal 48 Stunden wieder beendet.

Dieser Anteil ist deutlich niedriger als in der Literatur. Ehl et al. (Ehl et al., 1997) untersuchen 176 Neugeborene mit einem Geburtsgewicht von über 1500g, die zwischen 1993 und 1995 in Ulm geboren wurden und weder eine Beatmung noch einen zentralvenösen Zugang benötigten. Ziel der prospektiven klinischen Pilotstudie war es, den prädiktiven Wert des CRP bei Verdacht auf eine bakteriellen Infektion 24 Stunden und 48 Stunden nach Beginn einer antibiotischen Therapie zu bewerten. In dieser Studie wurde bei 53,4% der untersuchten Kinder die Antibiotikatherapie nach 48 Stunden beendet.

Eine mögliche Erklärung für die deutlich höhere Rate an innerhalb von 48 Stunden beendeten Antibiotikatherapien könnten die vor 20 Jahren anderen Vorgehensweisen und das höhere Alter und Geburtsgewicht der in der von Ehl et al. untersuchten Kohorte sein. Neuere Daten von Stocker et al. (Stocker et al., 2021) entsprechen eher den Ergebnissen unserer Studienkohorte. Hier wurde in einer Sekundäranalyse von Daten einer prospektiven Studie zum Stellenwert von Procalcitonin in der Verlaufsbewertung eines EOS die Wertigkeit verschiedener Laborparameter für die Diagnosestellung der EOS untersucht. Es wurden 1678 Neugeborenen analysiert, die mit einem Gestationsalter über 34 SSW in teilnehmenden Zentren in den Niederlanden, der Schweiz, Kanada und Tschechien zwischen 2009 und 2015 geboren worden waren (Stocker et al., 2017). Es zeigte sich, dass bei knapp 33% der Kinder, bei denen in den ersten 72 Stunden eine Antibiotikatherapie begonnen worden war, diese innerhalb der ersten 48 Stunden wieder abgesetzt wurde.

In beiden der genannten Studien konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, mithilfe der repetitiven Bestimmung von Entzündungsparametern eine Infektion sehr sicher auszuschließen und somit eine einmal begonnene Antibiotikatherapie frühzeitig wieder beenden zu können. Dieses Vorgehen ist damit eine gute Möglichkeit den Antibiotikagebrauch bei Frühgeborenen zu reduzieren. Einschränkend beschrieb Eichberger et al. dass Akut-Phase-Proteine, insbesondere C, in den ersten drei Lebenstagen auch bei gesunde Neugeborenen erhöht sein können. Zudem habe auch das Gestationsalter Einfluss auf die Bewertung der Entzündungsparameter. Diese seien daher ausschließlich im Verlauf und in der Zusammenschau mit der klinischen Präsentation zur Bewertung einer Sepsis geeignet (Eichberger et al., 2022).

4.2 Das Auftreten potenziell pathogener Erreger

In unserer Kohorte waren am 35. Lebenstag 15,3% der Kinder mit ppE der Kategorie I und 31,8% der Kinder mit ppE der Kategorie III besiedelt. Als Grundlage der Daten dienten Rachen- und Analabstriche, die seit 2013 nach Empfehlung der KRINKO im Rahmen eines wöchentlichen Kolonisationscreenings auf neonatologischen Intensivstationen in Deutschland durchgeführt werden. Vergleichbare Daten aus der Literatur existieren meines Wissens nach nicht.

Wir beobachteten, dass der Median des ersten Erregernachweises für ppE im gesamten Krankenhausaufenthalt um den 20. Lebenstag lag. Dies passt zu verschiedenen anderen Arbeiten, die zeigen, dass die Diversität des Mikrobioms innerhalb der ersten 4-5 Lebenswochen stark zunimmt, was bedeutet, dass sich gerade in dieser Phase vielfältige Bakterienspezies ansiedeln (Patel et al., 2016, Drell et al., 2014).

Entsprechend dieses Wissens und parallel zum Design ähnlicher Studien (Schwartz et al., 2003, Moles et al., 2013, Lee et al., 2020, Marißen et al., 2019) entschieden wir uns in dieser Arbeit den ersten Lebensmonat zu betrachten. Da die Abstriche wöchentlich durchgeführt werden hätte ein Cut-Off nach 28 Tagen bedeutet, dass einige Kinder ihren letzten berücksichtigten Abstrich am 22. Lebenstag erhalten hätten. Um bei allen Kindern eine Aussage über die ersten vier Lebenswochen treffen zu könnten wurden daher Screening-Ergebnisse bis zum 35. Lebenstag berücksichtigt. Da für Kinder, die vor dem 35. Lebenstag verstarben, keine oder nur eine bedingte Aussage bezüglich der Besiedlung getroffen werden konnte, wurden diese Frühgeborenen ausgeschlossen.

Die Kategorien der ppE wurden entsprechend den in der Empfehlung der KRINKO aufgeführten Gruppen gewählt. Die Kategorie II (Erreger mit besonderer Pathogenität) wurde nicht betrachtet, da in diese Kategorie zentrumsspezifisch Erreger aufgenommen werden können und so die Vergleichbarkeit in einer multizentrischen Studie nicht gegeben ist (Prevention, 2013). Unter den betrachteten ppE waren in Kategorie I (multiresistente

Erreger) die häufigsten Erreger *Enterobacter spp.* 2-MRGN NeoPäd mit 27,9%, *E. coli* 2-MRGN NeoPäd mit 13,1% und *Klebsiella spp.* 2-MRGN NeoPäd mit 12,9%. Von der WHO wurde 2018 eine Prioritätenliste bezüglich nicht-mykobakterieller antibiotikaresistenter Erreger erstellt. Ziel dieser Liste war es, die wichtigsten bakteriellen Erreger, gegen die dringlich neue Therapien erforderlich sind, zu identifizieren. Die Priorität wurde auf Grundlage der zehn Kriterien Mortalität, Belastung des Gesundheitssystems und der Gesellschaft, Prävalenz der Resistenz, 10-Jahres-Trend der Resistenzentwicklung, Übertragbarkeit, Präventionsmöglichkeiten in Gesellschaft und Gesundheitswesen, Behandlungsmöglichkeiten und der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer klinischen Therapie in absehbarer Zeit (5-7 Jahre) festgelegt (Tacconelli et al., 2018). Erreger der Kategorie I mit erster Priorität gemäß der WHO-Liste sind Carbapenem-resistente sowie gegen Cephalosporine der 3. Generation resistente *Enterobacteriaceae* (*Serratien*, *Klebsiellen*, *Enterocloacae* Komplex) (4-MRGN). Diese traten in unserer Kohorte nur in 9/1407 (0,6%) Fällen auf. Vancomycin-resistente *Enterokokken* (VRE) und MRSA, welchen von der WHO der zweiten Priorität zugeordnet wurden traten in 5/1407 (0,4%) bzw. 9/1407 (0,6%) Fällen auf. Weitere Erreger, die die WHO in ihrer Prioritätenlisten nennt (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Neisseria gonorrhoe*, *Haemophilus influenzae* und *Shigella*), werden im Rahmen des KRINKO Screenings nicht berücksichtigt. Es kann aus unseren Daten geschlussfolgert werden, dass Frühgeborene erfreulicherweise sehr selten mit Erregern besiedelt sind, gegen die es kaum therapeutische Optionen gibt. Auch in Zukunft sollte dies mit größtem Einsatz verhindert werden.

In der Kategorie III waren 86,9% der Nachweise *Enterobacter spp.*, 9,5% *Serratia marcescens* und 3,5% *Pseudomonas aeruginosa*. Dies entspricht Ergebnissen aus Stuhlanalysen, die zeigten, dass *Enterobacter spp.* häufig das Mikrobiom Frühgeborener zeitweise dominieren (Korpela et al., 2018). Zudem passen unsere Daten zu denen einer Single-Center-Analyse, die ebenfalls Kolonisationsscreenings bei Frühgeborenen auswertete und zeigte, dass die häufigsten Erreger auch hier *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca* und *Klebsiella pneumoniae* waren (Baier et al., 2019).

Die Bedeutung einer Besiedlung mit bestimmten Erregern und dem Kurzzeitoutcome wird viel diskutiert. In einer relativ neuen Übersichtsarbeit zeigte sich, dass bei Frühgeborenen mit NEC der Anteil von Proteobakterien erniedrigt und der von Firmicuten und Bacteroidetes erhöht war im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Pammi et al., 2017). Eine weitere Studie ergab, dass bei Frühgeborenen mit NEC vermehrt *Enterobacter cloacae* vor Erkrankungsbeginn nachweisbar waren (Masi et al., 2021). In einer Zusammenfassung des aktuellen Kenntnisstandes von 2015 wird die Dominanz von *Coronobakter sakazakii*, *Klebsiella spp.* und *Escheria coli* beschrieben (Coggins et al., 2015). Allerdings scheinen die bislang vorhandenen Daten keine klare Konsistenz hinsichtlich eines Zusammenhangs einzelner Erreger und dem Auftreten einer NEC zu ergeben (Baranowski and Claud, 2019).

Auch für das Auftreten einer LOS wird ein Zusammenhang mit der Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms vermutet. So zeigten Graspentner et al. an 71 Frühgeborenen mit LOS und 164 Frühgeborenen ohne LOS eine Häufung von *Bacilli*, insbesondere von koagulasenegativen *Staphylokokken* bei Patienten mit LOS bereits vor dem Erkrankungsbeginn (Graspentner et al., 2019). In zwei weiteren Studien konnte beobachtet werden, dass im Falle einer LOS der verursachende Erreger bereits vor Erkrankungsbeginn im Stuhl nachgewiesen werden konnte (Shaw et al., 2015, Carl et al., 2014). Verursachende Erreger waren dabei *Gruppe B Streptokokken*, *Serratia marcescens* und *Escheria coli* (Carl et al., 2014).

Hinsichtlich der BPD ist bereits lange bekannt, dass das Vorhandensein von *Ureaplasma urealyticum* im Respirationstrakt mit einem vermehrten Auftreten der BPD assoziiert ist (Cassell et al., 1988, Sánchez and Regan, 1988, Wang et al., 1988). Inwieweit das intestinale Mikrobiom hier eine Rolle spielt ist bisher nicht bekannt (Yang et al., 2021). An dieser Stelle muss auf eine Limitation unserer Studie hingewiesen werden. Da uns keine Informationen bezüglich der Lokalisation der Abstriche vorlagen, konnten keine lokalisationsbezogenen Auswertungen durchgeführt werden. Auch führten wir bisher keine Analysen zum Einfluss einer Besiedlung mit ppE auf das Outcome der Frühgeborenen durch. Dies wird Inhalt weiterer Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe sein.

4.3 Zusammenhang von Antibiotikatherapie und dem Nachweis potenziell pathogener Erreger

Entgegen unserer Hypothese zeigte sich in unserer Kohorte kein Zusammenhang zwischen einer Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche und dem Nachweis von ppE bei Frühgeborenen. Auch bei Betrachtung des gesamten Krankenhausaufenthalts (hier nicht dargestellt) zeigte sich diesbezüglich kein Zusammenhang. Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit beobachtete dazu passend ebenfalls keinen Einfluss einer Antibiotikatherapie auf die Diversität des Mikrobioms im Rahmen der multizentrischen DIMOND Studie an 227 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 32 und 34 Schwangerschaftswochen (Chong et al., 2021).

Demgegenüber steht eine Reihe von Studien, die sowohl im Tiermodell als auch an humanen Kohorten Veränderungen des Mikrobioms durch eine frühe Antibiotikatherapie beschreiben. Beispielsweise untersuchte Lynn et al. den Effekt von frühen Antibiotikagaben auf die Impfreaktion im Mausmodell. Im Rahmen dessen analysierten sie das intestinale Mikrobiom und beobachteten eine signifikant verminderte Diversität des Mikrobioms noch 13 Wochen nach Therapieende (Lynn et al., 2018). Greenwood et al. zeigte bei Frühgeborenen, die in ihrer ersten Lebenswoche fünf bis sieben Tage Antibiotikatherapie erhalten hatten, ebenfalls eine verminderte Diversität des Mikrobioms und vermehrtes Auftreten von *Enterobacter* in der zweiten und dritten Lebenswoche (Greenwood et al., 2014). Darüber hinaus konnten Einflüsse einer frühen Antibiotikatherapie auch auf das Stuhlmetabolom von Frühgeborenen nachgewiesen werden (Patton et al., 2020).

Zur Einordnung unserer Ergebnisse ist hierbei wichtig, dass wir ausschließlich Screening-Ergebnisse auswerteten. Diese enthielten keine differenzierten Untersuchungen des Mikrobioms. Der Nachweis eines ppE ist keinesfalls mit einer Dysbiose gleichzusetzen. Dennoch scheint ein „gesundes“ Mikrobiom die Ansiedelung von sogenannten Pathobionen, d.h. Organismen die umgebungsabhängig potenziell pathogen sein können, wie z.B. *Clostridium difficile* oder VRE, zu verhindern (Kamada et al., 2013). Die Ursachen hierfür scheinen zum einen direkte Effekte der symbiotischen Bakterien des

Mikrobioms zu sein, wie beispielsweise eine kompetitive Verwertung von Nährstoffen. Zum anderen vermitteln kommensale Bakterien Effekte durch den Wirtsorganismus, wie beispielsweise die Sekretion antimikrobieller Peptide, die dann wiederum Pathobionen an einer Ansiedlung hindern. Für einen Einfluss des Mikrobioms auf die Besiedlung mit ppE spricht weiterhin, dass eine Stuhltransplantation eine Besiedlung mit multiresistenten Bakterien sanieren kann (Yoon et al., 2019). Weitere Studien sind nötig, um Unterschiede im Mikrobiom zwischen Frühgeborenen mit und ohne Nachweis von ppE genauer beschreiben zu können. Nur so kann tatsächlich eine Aussage getroffen werden, ob der Nachweis eines ppE mit einem dysbiotischen Mikrobiom einhergeht.

Es wurde zudem vorbeschrieben, dass frühe Antibiotikatherapien mit unerwünschter Kurzzeitoutcomes wie LOS, NEC, BPD und Tod assoziiert sind (Cantey et al., 2018, Asfour and Al-Mouqdad, 2019, Cantey et al., 2017). Als möglicher Mechanismus hierfür wurde eine Veränderung des Mikrobioms durch die Antibiotikatherapie diskutiert. Dieser mögliche Zusammenhang könnte auch eine Erklärung für eine regredierte Assoziation zwischen früher Antibiotikatherapie und NEC im zeitlichen Verlauf durch gezielteren Antibiotikaeinsatz sein (Cotten et al., 2009, Greenberg et al., 2019, Greenberg, 2022). Frühe Antibiotikatherapien waren zusätzlich mit veränderten Langzeitoutcomes assoziiert, möglicherweise aufgrund desselben Mechanismus eines veränderten Mikrobioms. So bestehe eine retro- und prospektive Assoziation mit dem Auftreten von Asthma bronchiale (Metsälä et al., 2015, Murk et al., 2011). Auch die Immunreaktion auf Impfungen nach frühen Antibiotikatherapie zeigte sich eingeschränkt (Lynn et al., 2018). Schließlich wogen Kinder im sechsten Lebensjahr signifikant weniger sofern sie eine Antibiotikatherapie in den ersten beiden Lebenswochen erhielten. Die entsprechende Arbeit lieferte zudem Hinweise auf Kausalität durch veränderten Stuhlzusammensetzung bis zum zweiten Lebensjahr und reproduzierten Wachstumsretention im Mausmodell nach der Translation des Stuhls antibiotisch behandelter Kinder (Uzan-Yulzari et al., 2021). Besonders für die unerwünschten Langzeitoutcomes muss einschränkend darauf hingewiesen

werden, dass sie sich zum Teil auf reife Neugeborenen und auf Beobachtungen in Tiermodellen beziehen. Daher sind weitere Studien besonders zu den Langzeiteffekten von Antibiotikatherapie bei Frühgeborenen nötig, um den Einfluss umfassend bewerten zu können.

Auch die präpartale Antibiotikatherapie der Mutter hatte in unserer Kohorte keinen unabhängigen Einfluss auf den Nachweis von ppE im Kolonisationsscreening. Chong et al. zeigten dagegen, dass eine präpartale Antibiotikatherapie der Mutter zu einer verminderten Diversität des Mikrobioms bei Frühgeborenen führte (Chong et al., 2021). An dieser Stelle ist nochmals zu erwähnen, dass wir nur einen sehr begrenzten Aspekt des gesamten Mikrobioms betrachteten und so fehlende Effekte in unserer Studie nicht darauf schließen lassen, dass das Mikrobiom der Patienten in unserer Studie nicht dennoch in seiner Zusammensetzung verändert war. Weiter muss erwähnt werden, dass wir nur Antibiotikagaben an die Mutter berücksichtigten, die innerhalb von 7 Tagen vor Entbindung erfolgt waren. Ausgeschlossen waren intraoperative Einzeldosen im Rahmen der Sectio caesarea. Auch konnten wir nur Antibiotikagaben an die Mutter berücksichtigen, die im Rahmen eines stationären Aufenthaltes im Entbindungszentrum erfolgt waren, so dass der Datensatz hier möglicherweise unvollständig ist. Des Weiteren gibt es zunehmend Evidenzen dafür, dass auch Medikamente, die nicht zu der Gruppe der Antibiotika gehören, einen Einfluss auf Bakterien des menschlichen Mikrobioms haben (Maier et al., 2018). Dieser Einfluss bei Frühgeborenen wurde bislang nicht untersucht und sollte in weiteren Studien analysiert werden.

4.4 Sonstige Einflussfaktoren auf den Nachweis potenziell pathogener Keime

4.4.1 Einfluss des behandelnden Krankenhauses

In der betrachteten Studienkohorte war der einzige unabhängige Risikofaktor für den Nachweis eines ppE im Kolonisationsscreening das behandelnde Krankenhaus. Zentrum I diente dabei als Referenzwert, da aus diesem Zentrum die meisten in die Analyse einbezogenen Patienten stammten. Der unabhängige Einfluss des Zentrums passt zu den Ergebnissen anderer Arbeiten, die ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der behandelnden Klinik und dem Kolonisationsmuster beschreiben (Chong et al., 2021, Ravi et al., 2017, Taft et al., 2015). Unter anderem könnten unterschiedliche Antibiotikaregime der teilnehmenden Zentren, die in Tabelle 4 und unter 2.2.2 dargestellt sind, zu diesem Effekt führen. De Man et al. beschrieben Unterschiede in der Resistenzentwicklung in Abhängigkeit der verwendeten Antibiotika. In dieser Studie wurden zwei unterschiedliche Antibiotikaregime die jeweils für 6 Monate auf zwei unterschiedlichen NICUS eingesetzt wurden, verglichen. Unter einem Regime aus Ampicillin und Cefotaxim trat in beiden Zentren signifikant häufiger eine Kolonisation mit gegen die empirische Therapie resistenten Bacilli, besonders *Enterobacter cloacae*, auf. Das vergleichende Regime bestand aus Penicillin G und Tobramycin. Die Autoren vermuteten, dass die Kombination aus Aminopenicillin und Cefotaxim das physiologische intestinale Mikrobiom eliminieren könnte wodurch es zur Selektion gram-negativer Bakterien wie *Enterobacter spp.* und *Serratia spp.* kommt (de Man et al., 2000).

In der beobachteten Assoziation des behandelnden Zentrums mit der Kolonisationswahrscheinlichkeit von ppE wird eine Limitation von unizentrischen Studien deutlich. Multizentrische Studien und Metaanalysen sind notwendig, um alle das Mikrobiom beeinflussenden Aspekte zu beleuchten.

4.4.2 Einfluss des Geburtsmodus und der maternalen Besiedlung

Neben dem Einfluss des behandelnden Zentrums zeigten sich Tendenzen in der Korrelation zwischen Entbindungsmodus und dem Nachweis von ppE, allerdings in der logistischen Regression ohne statistische Signifikanz. Dabei hatten Frühgeborene, die mittels primärer Sectio caesarea entbunden worden waren, ein höheres Risiko mit multiresistenten Erregern (Kategorie I) besiedelt zu werden. Bei vaginal entbundenen und mittels sekundären Sectio caesarea geborenen Frühgeborenen war der Nachweis einer Besiedlung mit ppE der Kategorie III dagegen häufiger. In der Literatur ist eine unterschiedliche Zusammensetzung des Mikrobioms bei vaginal und via Sectio caesarea entbundenen reifgeborenen Kindern vielfach beschrieben (Azad et al., 2013, Grönlund et al., 1999, Salminen et al., 2004, Raspini et al., 2020). Bei Frühgeborenen konnten in verschiedenen Studien Zusammenhänge zwischen Geburtsmodus und der Besiedlung mit bestimmten Bakterienspezies gezeigt werden (Gregory et al., 2015, Ho et al., 2018). Andere Studien, die die Diversität des Mikrobioms betrachteten, konnten dagegen keine signifikante Assoziation mit dem Geburtsmodus bei Frühgeborenen herstellen (Butcher et al., 2018, Aguilar-Lopez et al., 2021, Korpela et al., 2018). Diese heterogenen Ergebnisse bei Frühgeborenen sind laut den Autoren möglicherweise durch häufige Entbindungen mittels Sectio caesare bei Frühgeborenen begründet (Aguilar-Lopez et al., 2021).

Häufig wird in Studien zum Mikrobiom lediglich zwischen vaginaler und operativer Geburt unterschieden. Wir fanden Unterschiede bei Kindern, die per primärer und sekundärer Sectio caesarea geboren wurden. Für reifgeborene Kinder wurde bereits ein solcher Unterschied vorbeschrieben (Levin et al., 2016). Ähnlich wie in unserer Studienkohorte war das Mikrobiom bei Kindern nach sekundärer Sectio vergleichbar mit dem Mikrobiom vaginal entbundener Kinder. Eine mögliche Erklärung könnten die Inflammationsprozesse sein, die sich im Rahmen der Auslösung der Wehentätigkeit abspielen (Green and Arck, 2020). So könnte spekuliert werden, dass die im Rahmen der Wehentätigkeit vor sekundärer Sectio ausgeschütteten proinflammatorischen Mediatoren eine

Besiedlung mit *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa* und *Enterobacter spp* begünstigen.

Bei 2,1% der Frühgeborenen unserer Kohorte war ein im kindlichen Abstrichen nachgewiesener ppE übereinstimmend auch in einem präpartalen mütterlichen Abstrich. In unserer Analyse wurden vaginale und intraoperative Abstriche der Mutter innerhalb von 56 Tagen vor Entbindung berücksichtigt. Vertikale Infektionen sind besonders für Streptokokken der Gruppe B ein sehr gut beschriebenes Phänomen (Larsen and Sever, 2008). Aber auch multiresistente Erreger können von der Mutter auf das Kind übertragen werden. So wurde gezeigt, dass bei 27% der Schwangeren, die mit einem MRGN kolonisiert sind, dieser später auch beim Kind nachweisbar ist (Bulabula et al., 2020). Die geringe Übereinstimmungsrate mütterlicher und kindlicher Abstriche in unserer Studienkohorte ist sicherlich darin begründet, dass lediglich Abstriche berücksichtigt werden konnten, die im jeweiligen Zentrum, in dem das Kind letztendlich entbunden wurde, abgenommen worden waren. Bei 19% der Mütter lag überhaupt kein pränataler Abstrich vor und bei 20,1% konnte keine Aussage über das Vorliegen, bzw. die Ergebnisse mütterlicher Abstriche gemacht werden. Außerdem werden in den Kolonisationsscreenings in der Neonatologie gramnegative Erreger mit Resistenz gegen Acylureidopenicilline und Cephalosporine der dritten bzw. vierten Generation erfasst (2-MRGN NeoPäd) (Prevention, 2013), die bei Erwachsenen nicht als multiresistente Erreger gelten (siehe 1.4). Bei mütterlichen Abstrichen wurden diese Resistenzen daher nicht aufgeführt, so dass keine Aussage bezüglich einer übereinstimmenden Besiedlung mit 2-MRGN Keimen gemacht werden konnte.

4.4.3 Einfluss des Gestationsalters

Unerwarteterweise hatte in unserer Kohorte das Gestationsalter keinen Einfluss auf den Nachweis ppE bis zum 35. Lebensstag. Dies widerspricht den Ergebnissen einigen Studien, die im Gestationsalter einen großen Einflussfaktor auf die Zusammensetzung des Mikrobioms fanden (Lee et al., 2020).

Beispielsweise untersuchte La Rosa et al. 2014 Stuhlproben von 58 Frühgeborenen und Grier et al. 2017 Stuhlproben von 95 Frühgeborenen im Verlauf mittels 16S-rRNA Analysen. Beide teilten die Besiedlung in drei Phasen anhand der das Mikrobiom dominierenden Spezies ein. Sie fanden eine regelhafte Abfolge, wobei zunächst überwiegend *Bacilli* die Frühgeborenen besiedelten, was als Phase eins bezeichnet wurde. Es erfolgte ein abrupter Wechsel, sodass Gammaproteobakterien in Phase zwei dominierten. Unabhängig vom Gestationsalter bei der Geburt fanden die beiden Studien einen Wechsel hin zur Dominanz von Chlostridien im Mikrobiom beim Lebensalter, das einem Gestationsalter von ca. 33 bis 36 Wochen entsprach. Die Dauer der ersten beiden Besiedlungsphasen, und damit die Dominanz von Bacilli und Gammaproteobakterien war daher bei Frühgeborenen mit niedrigerem Gestationsalter länger (La Rosa et al., 2014, Grier et al., 2017).

Für die betrachtete Studienkohorte muss angemerkt werden, dass der Nachweis von ppE nicht mit der Gesamtzusammensetzung des Mikrobioms korrelieren muss. Dies könnte eine Erklärung für das Fehlen einer Assoziation mit dem Gestationsalter sein.

4.4.4 Einfluss von Ernährung und Haut-zu-Haut-Kontakt

Ein weiterer gut untersuchter Einflussfaktor auf die Entwicklung des intestinalen Mikrobioms bei Frühgeborenen ist die Ernährung. Verschiedene Arbeiten konnten zeigen, dass sowohl die Artenvielfalt (Alpha-Diversität), als auch der Artenwechsel (Beta-Diversität) und die Häufigkeit des Vorkommens bestimmter Bakterienspezies durch die Ernährung beeinflusst werden (Aguilar-Lopez et al., 2021). In diesem Punkt ist die vorliegende Arbeit leider limitiert, da Details zur Ernährungsform nicht vorlagen. Es kann lediglich berichtet werden, dass weit über 80% aller in die Studie eingeschlossenen Frühgeborenen bei Entlassung zumindest teilweise mit Muttermilch ernährt worden waren. Außerdem liegen Informationen über das diesbezügliche Standardvorgehen der teilnehmenden Studienzentren vor. In allen Zentren wurde, falls keine Kontraindikationen vorlagen, die enterale Ernährung mit Kolostrum/Muttermilch am ersten postnatalen Tag begonnen. War dies nicht möglich, wurde in Zentrum II Spenderfrauenmilch verwendet, während die anderen beiden Zentren Formulanahrung nutzen. Eine Supplementierung der Muttermilch erfolgte in Zentrum I und III durch ein Supplement auf Kuhmilchbasis, während Zentrum II ein Supplement auf Muttermilchbasis einsetzte. Diese Unterschiede könnten unter anderem zu der in unserer Studie beobachteten Assoziation zwischen Zentrum und Besiedlung mit ppE beitragen. Eine weitere Einschränkung dieser Studie liegt darin, dass leider keine Daten bezüglich des Haut-zu-Haut-Kontaktes der Frühgeborenen mit ihren Eltern vorlagen. Die Leitlinien aller Zentren sehen aber eine Förderung von Haut-zu-Haut-Kontakt ab dem ersten Lebenstag vor, sofern das Frühgeborene stabil genug dafür ist. Für weitere Studien, die sich mit der Frage befassen, welche Faktoren die Besiedlung mit ppE beeinflussen, sollte dies sicherlich in die Analyse einbezogen werden.

4.5 Einfluss der Therapiedauer auf die Ansiedelung potenziell pathogener Erreger

Zuletzt untersuchten wir den Einfluss der Therapiedauer mit Antibiotika auf die Besiedlung mit ppE. Für Erwachsene und Kinder von 6 bis 59 Monaten ist beschrieben, dass eine lang andauernde antibiotische Therapie die Wahrscheinlichkeit einer Besiedlung mit multiresistenten Keimen erhöht (Hillier et al., 2007, Schrag et al., 2001). Für Frühgeborene gibt es dafür keine Daten. Auch die Empfehlungen zur Dauer der Antibiotikatherapie in der Neonatologie in Deutschland basieren auf Expertenmeinungen, da keine ausreichend belastbaren Studiendaten vorhanden sind (Zemlin et al., 2019).

Interessanterweise ging in unserer Kohorte eine kurze Antibiotikatherapie mit einem höheren Risiko der Ansiedlung eines multiresistenten Erregers einher. Andere Studien beschrieben aber, wie unter 4.3 diskutiert, eine Assoziation einer langandauernden Antibiotikatherapie mit unerwünschten Outcomes wie der BPD (Cantey et al., 2017), der NEC und dem Tod (Cotten et al., 2009). Daher sollten aus unseren Daten keinesfalls Rückschlüsse dahingehend gezogen werden, den Einsatz von Antibiotika bei Frühgeborenen auszuweiten. Vielmehr machen die Ergebnisse deutlich, dass dringend prospektive Studien benötigt werden, die den Zusammenhang zwischen Antibiotikatherapien per se und ihrer Dauer, dem Mikrobiom bzw. der Entstehung von Resistenzen und schließlich dem Outcome genauer beleuchten.

Zusammengefasst konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen einer frühen Antibiotikatherapie und dem Nachweis von ppE gefunden werden. Lediglich das behandelnde Zentrum konnte als Einflussfaktor für die Besiedlung mit ppE identifiziert werden. Überraschenderweise reduzierte eine lange Antibiotikatherapie (>7 Tage) das Risiko einer Besiedlung mit Erregern mit hohem epidemischem Potential. Es sind weitere Studien nötig, um die Bedeutung einer Besiedlung mit ppE besser bewerten zu können.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Infektionen sind eine der wichtigsten Komplikationen bei Frühgeborenen. Daher erhalten bis zu 80% der Frühgeborenen Antibiotika in der ersten Lebenswoche. Antibiotika erhöhen aber auch das Auftreten von Komplikationen wie der BPD, der NEC, der LOS oder dem Tod. Wahrscheinlich liegen dem Veränderungen des Mikrobioms durch die Antibiotikatherapie zugrunde. Seit 2013 erfolgt auf neonatologischen Intensivstationen in Deutschland ein wöchentliches Kolonisations-Screening auf multiresistente Erreger und Erreger mit erhöhtem epidemischem Potential. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss einer frühen Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche auf die Kolonisation mit ppE zu untersuchen und weitere Einflussfaktoren für eine solche Besiedlung zu beschreiben.

Methoden: Es erfolgte eine retrospektive, multizentrische Analyse von klinischen und mikrobiologischen Daten von 1543 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von unter 32 Schwangerschaftswochen die in drei deutschen neonatologischen Zentren (Tübingen, Bonn, Stuttgart) zwischen 2014 und 2019 geboren worden waren. Dabei wurden jedoch nur Frühgeborene berücksichtigt, die bis zum 35. Lebenstag überlebt hatten. Die Daten wurden mittels SPSS 26.0 (IBM, München, Germany) zunächst deskriptiv und mittels T-Test und Chi-Quadrat-Test analysiert. Im Anschluss daran erfolgte dann eine binäre logistische Regressionsanalyse mit möglichen Einflussfaktoren auf die Besiedlung mit ppE. Analog wurde die Untersuchung des Einflusses der Dauer und des Beginns einer Antibiotikatherapie durchgeführt.

Ergebnisse: Von den 1543 im Auswertzeitraum in den teilnehmenden Zentren geborenen Frühgeborenen unter 32 SSW überlebten 1407 (91,2%) bis zum 35. Lebenstag und wurden in den Auswertungen berücksichtigt. Es erhielten 911/1407 (64,7%) der Frühgeborenen mit Gestationsalter <32 SSW und 428/480 (89,2%) der Frühgeborenen mit Gestationsalter <28 SSW in der ersten Lebenswoche Antibiotika. Bei 547/1407(38.9%) wurde ein ppE im Kolonisationsscreening nachgewiesen. Die Antibiotikatherapie in der ersten Lebenswoche hatte keinen Einfluss auf den Nachweis ppE. Einzig das Zentrum

der Behandlung war unabhängig mit dem Nachweis von ppE assoziiert. Entgegen den Erwartungen ging eine kurze Antibiotikatherapie (1-2 Tage) im Vergleich zu längerer Therapiedauer mit einem erhöhten Risiko für die Besiedlung mit Erregern mit erhöhtem epidemischem Potential einher.

Schlussfolgerung: In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen einer frühen Antibiotikatherapie und dem Nachweis von ppE bei Frühgeborenen gefunden werden. Überraschenderweise erhöhte eine kurze Antibiotikatherapie (1-2 Tage) das Risiko einer Besiedlung mit Erregern mit hohem epidemischem Potential. Es sind weitere Studien nötig, um die Bedeutung einer Besiedlung mit ppE besser bewerten zu können.

6 Literaturverzeichnis

2015. The Apgar Score. *Pediatrics*, 136, 819-22.
- ACOLET, D., AHMET, Z., HOUANG, E., HURLEY, R. & KAUFMANN, M. E. 1994. Enterobacter cloacae in a neonatal intensive care unit: account of an outbreak and its relationship to use of third generation cephalosporins. *J Hosp Infect*, 28, 273-86.
- AGUILAR-LOPEZ, M., DINSMOOR, A. M., HO, T. T. B. & DONOVAN, S. M. 2021. A systematic review of the factors influencing microbial colonization of the preterm infant gut. *Gut Microbes*, 13, 1-33.
- ANDERSEN, B. M. 1990. [Bacterial resistance against beta-lactam antibiotics]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 110, 3233-9.
- APGAR, V. 1953. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*, 32, 260-7.
- ASFOUR, S. & AL-MOUQDAD, M. 2019. Early initiation of broad-spectrum antibiotics in premature infants. *Minerva Pediatr*.
- AZAD, M. B., KONYA, T., MAUGHAN, H., GUTTMAN, D. S., FIELD, C. J., CHARI, R. S., SEARS, M. R., BECKER, A. B., SCOTT, J. A. & KOZYRSKYJ, A. L. 2013. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *Cmaj*, 185, 385-94.
- BAIER, C., PIRR, S., ZIESING, S., EBADI, E., HANSEN, G., BOHNHORST, B. & BANGE, F. C. 2019. Prospective surveillance of bacterial colonization and primary sepsis: findings of a tertiary neonatal intensive and intermediate care unit. *J Hosp Infect*, 102, 325-331.
- BARANOWSKI, J. R. & CLAUD, E. C. 2019. Necrotizing Enterocolitis and the Preterm Infant Microbiome. *Adv Exp Med Biol*, 1125, 25-36.
- BARTON, L., HODGMAN, J. E. & PAVLOVA, Z. 1999. Causes of death in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics*, 103, 446-51.
- BASHINSKY, A. L. 2017. Retinopathy of Prematurity. *N C Med J*, 78, 124-128.
- BELL, M. J., TERNBERG, J. L., FEIGIN, R. D., KEATING, J. P., MARSHALL, R., BARTON, L. & BROTHERTON, T. 1978. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*, 187, 1-7.
- BERGER, R., ABELE, H., BAHLMANN, F., BEDEI, I., DOUBEK, K., FELDERHOFF-MÜSER, U., FLUHR, H., GARNIER, Y., GRYLKA-BAESCHLIN, S., HELMER, H., HERTING, E., HOOPMANN, M., HÖSLI, I., HOYME, U., JENDREIZECK, A., KRENTEL, H., KUON, R., LÜTJE, W., MADER, S., MAUL, H., MENDLING, W., MITSCHDÖRFER, B., NICIN, T., NOTHACKER, M., OLBERTZ, D., RATH, W., ROLL, C., SCHLEMBACH, D., SCHLEUSSNE, E., SCHÜTZ, F., SEIFERT-KLAUSS, V., STEPPAT, S. & SURBEK, D. 2019. [Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) - Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 223, 373-394.

- BROCKLEHURST, P., FARRELL, B., KING, A., JUSZCZAK, E., DARLOW, B., HAQUE, K., SALT, A., STENSON, B. & TARNOW-MORDI, W. 2011. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*, 365, 1201-11.
- BUBSER, C., LIESE, J., SERNA-HIGUITA, L. M., MÜLLER, A., VOICHEM, M., ARAND, J., KARCK, U., GROSS, M., POETS, C. F., HÄRTEL, C., ZEMLIN, M., GILLE, C. & KÖSTLIN-GILLE, N. 2022. Impact of early antibiotic exposure on the risk of colonization with potential pathogens in very preterm infants: a retrospective cohort analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*, 11, 72.
- BULABULA, A. N. H., DRAMOWSKI, A. & MEHTAR, S. 2020. Transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria from colonized mothers to their infants: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect*, 104, 57-67.
- BUTCHER, J., UNGER, S., LI, J., BANDO, N., ROMAIN, G., FRANCIS, J., MOTTAWEA, W., MACK, D., STINTZI, A. & O'CONNOR, D. L. 2018. Independent of Birth Mode or Gestational Age, Very-Low-Birth-Weight Infants Fed Their Mothers' Milk Rapidly Develop Personalized Microbiotas Low in Bifidobacterium. *J Nutr*, 148, 326-335.
- CANTEY, J. B., HUFFMAN, L. W., SUBRAMANIAN, A., MARSHALL, A. S., BALLARD, A. R., LEFEVRE, C., SAGAR, M., PRUSZYNSKI, J. E. & MALLETT, L. H. 2017. Antibiotic Exposure and Risk for Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*, 181, 289-293.e1.
- CANTEY, J. B., PYLE, A. K., WOZNIAK, P. S., HYNAN, L. S. & SÁNCHEZ, P. J. 2018. Early Antibiotic Exposure and Adverse Outcomes in Preterm, Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*, 203, 62-67.
- CARL, M. A., NDAO, I. M., SPRINGMAN, A. C., MANNING, S. D., JOHNSON, J. R., JOHNSTON, B. D., BURNHAM, C. A., WEINSTOCK, E. S., WEINSTOCK, G. M., WYLIE, T. N., MITREVA, M., ABUBUCKER, S., ZHOU, Y., STEVENS, H. J., HALL-MOORE, C., JULIAN, S., SHAIKH, N., WARNER, B. B. & TARR, P. I. 2014. Sepsis from the gut: the enteric habitat of bacteria that cause late-onset neonatal bloodstream infections. *Clin Infect Dis*, 58, 1211-8.
- CASELL, G. H., WAITES, K. B., CROUSE, D. T., RUDD, P. T., CANUPP, K. C., STAGNO, S. & CUTTER, G. R. 1988. Association of Ureaplasma urealyticum infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very-low-birth-weight infants. *Lancet*, 2, 240-5.
- CAUGHEY, A. B., ROBINSON, J. N. & NORWITZ, E. R. 2008. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol*, 1, 11-22.
- CHONG, C. Y. L., BLOOMFIELD, F. H. & O'SULLIVAN, J. M. 2018. Factors Affecting Gastrointestinal Microbiome Development in Neonates. *Nutrients*, 10.
- CHONG, C. Y. L., VATANEN, T., ALEXANDER, T., BLOOMFIELD, F. H. & O'SULLIVAN, J. M. 2021. Factors Associated With the Microbiome in Moderate-Late Preterm Babies: A Cohort Study From the DIAMOND Randomized Controlled Trial. *Front Cell Infect Microbiol*, 11, 595323.

- CHRISTOPH, J., DAME, C., ECKMANNS, T., GÄRTNER, B., GEFFERS, C., GILLE, C., HAERTEL, C., HALLER, S., HARTL, D. & KRAUS-HAAS, M. 2013. Risikocharakterisierung intensivmedizinisch behandelter Früh- und Neugeborener und Daten zur Ist-Situation in deutschen neonatologischen Intensivpflegestationen 2013–Fachliche Erläuterungen zu folgender Empfehlung: Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen Ergänzende Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut, Berlin zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g aus dem Jahr 2007 und 2012. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin*.
- CLARK, R. H., BLOOM, B. T., SPITZER, A. R. & GERSTMANN, D. R. 2006. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics*, 117, 1979-87.
- COGGINS, S. A., WYNN, J. L. & WEITKAMP, J.-H. 2015. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. *Clinics in perinatology*, 42, 133-154.
- COLLINS, A., WEITKAMP, J. H. & WYNN, J. L. 2018. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 103, F391-f394.
- COTTEN, C. M., TAYLOR, S., STOLL, B., GOLDBERG, R. N., HANSEN, N. I., SÁNCHEZ, P. J., AMBALAVANAN, N. & BENJAMIN, D. K., JR. 2009. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 123, 58-66.
- DE MAN, P., VERHOEVEN, B. A., VERBRUGH, H. A., VOS, M. C. & VAN DEN ANKER, J. N. 2000. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet*, 355, 973-8.
- DE ONIS, M. & HABICHT, J. P. 1996. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 64, 650-658.
- DEVER, L. A. & DERMODY, T. S. 1991. Mechanisms of Bacterial Resistance to Antibiotics. *Archives of Internal Medicine*, 151, 886-895.
- DOPHEIDE, S. 2017. Krisenkommunikation: Ausbruch nosokomialer Infektionen. *Krankenhaushygiene up2date*, 12, 91-102.
- DOWLING, D. J. & LEVY, O. 2014. Ontogeny of early life immunity. *Trends Immunol*, 35, 299-310.
- DRELL, T., LUTSAR, I., ŠTŠEPETOVA, J., PARM, Ü., METSVAHT, T., ILMOJA, M.-L., SIMM, J. & SEPP, E. 2014. The development of gut microbiota in critically ill extremely low birth weight infants assessed with 16S rRNA gene based sequencing. *Gut Microbes*, 5, 304-503.
- EHL, S., GERING, B., BARTMANN, P., HÖGEL, J. & POHLANDT, F. 1997. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics*, 99, 216-21.

- EICHBERGER, J., RESCH, E. & RESCH, B. 2022. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front Pediatr*, 10, 840288.
- FJALSTAD, J. W., ESAIASSEN, E., JUVET, L. K., VAN DEN ANKER, J. N. & KLINGENBERG, C. 2017. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73, 569-580.
- FLANNERY, D. D., ROSS, R. K., MUKHOPADHYAY, S., TRIBBLE, A. C., PUOPOLO, K. M. & GERBER, J. S. 2018. Temporal Trends and Center Variation in Early Antibiotic Use Among Premature Infants. *JAMA Netw Open*, 1, e180164.
- GERSHON, M. D. & MARGOLIS, K. G. 2021. The gut, its microbiome, and the brain: connections and communications. *J Clin Invest*, 131.
- GRASPEUNTNER, S., WASCHINA, S., KÜNZEL, S., TWISSELMANN, N., RAUSCH, T. K., CLOPPENBORG-SCHMIDT, K., ZIMMERMANN, J., VIEMANN, D., HERTING, E., GÖPEL, W., BAINES, J. F., KALETA, C., RUPP, J., HÄRTEL, C. & PAGEL, J. 2019. Gut Dysbiosis With Bacilli Dominance and Accumulation of Fermentation Products Precedes Late-onset Sepsis in Preterm Infants. *Clin Infect Dis*, 69, 268-277.
- GREEN, E. S. & ARCK, P. C. 2020. Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus. *Semin Immunopathol*, 42, 413-429.
- GREENBERG, A. J. Z. M. C. B. S. K. M. P. S. M. R. H. C. R. G. 2022. Association between Prolonged Early Antibiotics and Outcomes in Extremely Preterm Infants.
- GREENBERG, R. G., CHOWDHURY, D., HANSEN, N. I., SMITH, P. B., STOLL, B. J., SÁNCHEZ, P. J., DAS, A., PUOPOLO, K. M., MUKHOPADHYAY, S., HIGGINS, R. D. & COTTEN, C. M. 2019. Prolonged duration of early antibiotic therapy in extremely premature infants. *Pediatr Res*, 85, 994-1000.
- GREENWOOD, C., MORROW, A. L., LAGOMARCINO, A. J., ALTAYE, M., TAFT, D. H., YU, Z., NEWBURG, D. S., WARD, D. V. & SCHIBLER, K. R. 2014. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter. *J Pediatr*, 165, 23-9.
- GREGORY, K. E., LAPLANTE, R. D., SHAN, G., KUMAR, D. V. & GREGAS, M. 2015. Mode of Birth Influences Preterm Infant Intestinal Colonization With Bacteroides Over the Early Neonatal Period. *Adv Neonatal Care*, 15, 386-93.
- GRIER, A., QIU, X., BANDYOPADHYAY, S., HOLDEN-WILTSE, J., KESSLER, H. A., GILL, A. L., HAMILTON, B., HUYCK, H., MISRA, S., MARIANI, T. J., RYAN, R. M., SCHOLER, L., SCHEIBLE, K. M., LEE, Y. H., CASERTA, M. T., PRYHUBER, G. S. & GILL, S. R. 2017. Impact of prematurity and nutrition on the developing gut microbiome and preterm infant growth. *Microbiome*, 5, 158.
- GRÖNLUND, M. M., LEHTONEN, O. P., EEROLA, E. & KERO, P. 1999. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 28, 19-25.

- HÄRTEL, C., PAGEL, J., SPIEGLER, J., BUMA, J., HENNEKE, P., ZEMLIN, M., VIEMANN, D., GILLE, C., GEHRING, S., FROMMHOLD, D., RUPP, J., HERTING, E. & GÖPEL, W. 2017. Lactobacillus acidophilus/Bifidobacterium infantis probiotics are associated with increased growth of VLBWI among those exposed to antibiotics. *Sci Rep*, 7, 5633.
- HERTING, E. & HANSEN, G. 2014. Nosokomiale Infektionen bei Neu- und Frühgeborenen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 162, 383-384.
- HILLIER, S., ROBERTS, Z., DUNSTAN, F., BUTLER, C., HOWARD, A. & PALMER, S. 2007. Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study. *J Antimicrob Chemother*, 60, 92-9.
- HO, T. T. B., GROER, M. W., KANE, B., YEE, A. L., TORRES, B. A., GILBERT, J. A. & MAHESHWARI, A. 2018. Dichotomous development of the gut microbiome in preterm infants. *Microbiome*, 6, 157.
- HORNIK, C. P., FORT, P., CLARK, R. H., WATT, K., BENJAMIN, D. K., JR., SMITH, P. B., MANZONI, P., JACQZ-AIGRAIN, E., KAGUELIDOU, F. & COHEN-WOLKOWIEZ, M. 2012. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*, 88 Suppl 2, S69-74.
- HOSSAIN, S., SHAH, P. S., YE, X. Y., DARLOW, B. A., LEE, S. K. & LUI, K. 2015. Outcome comparison of very preterm infants cared for in the neonatal intensive care units in Australia and New Zealand and in Canada. *J Paediatr Child Health*, 51, 881-8.
- IHEKWAEZU, F. D. & VERSALOVIC, J. 2018. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *Am J Med Sci*, 356, 413-423.
- JIANG, S., HONG, L., GAI, J., SHI, J., YANG, Y., LEE, S. K. & CAO, Y. 2019. Early-onset Sepsis Among Preterm Neonates in China, 2015 to 2018. *Pediatr Infect Dis J*, 38, 1236-1241.
- JIANG, S., YANG, C., YANG, C., YAN, W., SHAH, V., SHAH, P. S., LEE, S. K., YANG, Y. & CAO, Y. 2020. Epidemiology and microbiology of late-onset sepsis among preterm infants in China, 2015-2018: A cohort study. *Int J Infect Dis*, 96, 1-9.
- KAMADA, N., CHEN, G. Y., INOHARA, N. & NÚÑEZ, G. 2013. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol*, 14, 685-90.
- KAN, B., RAZZAGHIAN, H. R. & LAVOIE, P. M. 2016. An Immunological Perspective on Neonatal Sepsis. *Trends Mol Med*, 22, 290-302.
- KOCH-INSTITUT, R. 2016. Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions- Surveillance-System (KISS-Definitionen). Robert Koch-Institut.
- KORPELA, K., BLAKSTAD, E. W., MOLTU, S. J., STRØMMEN, K., NAKSTAD, B., RØNNESTAD, A. E., BRÆKKE, K., IVERSEN, P. O., DREVON, C. A. & DE VOS, W. 2018. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep*, 8, 2453.
- KÖSTLIN-GILLE, N., HÄRTEL, C., HAUG, C., GÖPEL, W., ZEMLIN, M., MÜLLER, A., POETS, C. F., HERTING, E. & GILLE, C. 2021.

- Epidemiology of Early and Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birthweight Infants: Data From the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J*, 40, 255-259.
- KRAMER, M. S., PLATT, R. W., WEN, S. W., JOSEPH, K. S., ALLEN, A., ABRAHAMOWICZ, M., BLONDEL, B. & BRÉART, G. 2001. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics*, 108, E35.
- KUPPALA, V. S., MEINZEN-DERR, J., MORROW, A. L. & SCHIBLER, K. R. 2011. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*, 159, 720-5.
- LA ROSA, P. S., WARNER, B. B., ZHOU, Y., WEINSTOCK, G. M., SODERGREN, E., HALL-MOORE, C. M., STEVENS, H. J., BENNETT, W. E., JR., SHAIKH, N., LINNEMAN, L. A., HOFFMANN, J. A., HAMVAS, A., DEYCH, E., SHANDS, B. A., SHANNON, W. D. & TARR, P. I. 2014. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111, 12522-7.
- LARSEN, J. W. & SEVER, J. L. 2008. Group B Streptococcus and pregnancy: a review. *Am J Obstet Gynecol*, 198, 440-8; discussion 448-50.
- LEE, J. K., HERN TAN, L. T., RAMADAS, A., AB MUTALIB, N. S. & LEE, L. H. 2020. Exploring the Role of Gut Bacteria in Health and Disease in Preterm Neonates. *Int J Environ Res Public Health*, 17.
- LEVIN, A. M., SITARIK, A. R., HAVSTAD, S. L., FUJIMURA, K. E., WEGIENKA, G., CASSIDY-BUSHROW, A. E., KIM, H., ZORATTI, E. M., LUKACS, N. W., BOUSHEY, H. A., OWNBY, D. R., LYNCH, S. V. & JOHNSON, C. C. 2016. Joint effects of pregnancy, sociocultural, and environmental factors on early life gut microbiome structure and diversity. *Sci Rep*, 6, 31775.
- LEVY, O. 2007. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol*, 7, 379-90.
- LYNN, M. A., TUMES, D. J., CHOO, J. M., SRIBNAIA, A., BLAKE, S. J., LEONG, L. E. X., YOUNG, G. P., MARSHALL, H. S., WESSELINGH, S. L., ROGERS, G. B. & LYNN, D. J. 2018. Early-Life Antibiotic-Driven Dysbiosis Leads to Dysregulated Vaccine Immune Responses in Mice. *Cell Host Microbe*, 23, 653-660.e5.
- MAIER, L., PRUTEANU, M., KUHN, M., ZELLER, G., TELZEROW, A., ANDERSON, E. E., BROCHADO, A. R., FERNANDEZ, K. C., DOSE, H., MORI, H., PATIL, K. R., BORK, P. & TYPAS, A. 2018. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*, 555, 623-628.
- MARISSE, J., HAIS, A., MEYER, C., VAN ROSSUM, T., BÜNTE, L. M., FROMMHOLD, D., GILLE, C., GOEDICKE-FRITZ, S., GÖPEL, W., HUDALLA, H., PAGEL, J., PIRR, S., SILLER, B., VIEMANN, D., VENS, M., KÖNIG, I., HERTING, E., ZEMLIN, M., GEHRING, S., BORK, P., HENNEKE, P. & HÄRTEL, C. 2019. Efficacy of *Bifidobacterium longum*, *B. infantis* and *Lactobacillus acidophilus* probiotics to prevent gut dysbiosis in preterm infants of 28+0-32+6 weeks of gestation: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre trial: the PRIMAL Clinical Study protocol. *BMJ Open*, 9, e032617.

- MASI, A. C., EMBLETON, N. D., LAMB, C. A., YOUNG, G., GRANGER, C. L., NAJERA, J., SMITH, D. P., HOFFMAN, K. L., PETROSINO, J. F., BODE, L., BERRINGTON, J. E. & STEWART, C. J. 2021. Human milk oligosaccharide DSLNT and gut microbiome in preterm infants predicts necrotising enterocolitis. *Gut*, 70, 2273-2282.
- METSÄLÄ, J., LUNDQVIST, A., VIRTA, L. J., KAILA, M., GISSLER, M. & VIRTANEN, S. M. 2015. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy*, 45, 137-45.
- MILANI, C., DURANTI, S., BOTTACINI, F., CASEY, E., TURRONI, F., MAHONY, J., BELZER, C., DELGADO PALACIO, S., ARBOLEYA MONTES, S., MANCABELLI, L., LUGLI, G. A., RODRIGUEZ, J. M., BODE, L., DE VOS, W., GUEIMONDE, M., MARGOLLES, A., VAN SINDEREN, D. & VENTURA, M. 2017. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*, 81.
- MOLES, L., GÓMEZ, M., HEILIG, H., BUSTOS, G., FUENTES, S., DE VOS, W., FERNÁNDEZ, L., RODRÍGUEZ, J. M. & JIMÉNEZ, E. 2013. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One*, 8, e66986.
- MUKHOPADHYAY, S., SENGUPTA, S. & PUOPOLO, K. M. 2019. Challenges and opportunities for antibiotic stewardship among preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 104, F327-f332.
- MURK, W., RISNES, K. R. & BRACKEN, M. B. 2011. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics*, 127, 1125-38.
- ODABASI, I. O. & BULBUL, A. 2020. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*, 54, 142-158.
- OESER, C., POND, M., BUTCHER, P., BEDFORD RUSSELL, A., HENNEKE, P., LAING, K., PLANCHE, T., HEATH, P. T. & HARRIS, K. 2020. PCR for the detection of pathogens in neonatal early onset sepsis. *PLoS One*, 15, e0226817.
- OZA, S., LAWN, J. E., HOGAN, D. R., MATHERS, C. & COUSENS, S. N. 2015. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. *Bull World Health Organ*, 93, 19-28.
- PAMMI, M., COPE, J., TARR, P. I., WARNER, B. B., MORROW, A. L., MAI, V., GREGORY, K. E., KROLL, J. S., MCMURTRY, V., FERRIS, M. J., ENGSTRAND, L., LILJA, H. E., HOLLISTER, E. B., VERSALOVIC, J. & NEU, J. 2017. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome*, 5, 31.
- PATEL, A. L., MUTLU, E. A., SUN, Y., KOENIG, L., GREEN, S., JAKUBOWICZ, A., MRYAN, J., ENGEN, P., FOGG, L., CHEN, A. L., POMBAR, X., MEIER, P. P. & KESHAVARZIAN, A. 2016. Longitudinal Survey of Microbiota in Hospitalized Preterm Very-Low-Birth-Weight Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 62, 292-303.
- PATTON, L., LI, N., GARRETT, T. J., RUOSS, J. L., RUSSELL, J. T., DE LA CRUZ, D., BAZACLIU, C., POLIN, R. A., TRIPLETT, E. W. & NEU, J.

2020. Antibiotics Effects on the Fecal Metabolome in Preterm Infants. *Metabolites*, 10.
- PAUL, S. P., KHATTAK, H., KINI, P. K., HEATON, P. A. & GOEL, N. 2021. NICE guideline review: neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (NG195). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*.
- PREVENTION, C. F. H. H. A. I. 2013. Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisierungsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. *Epidemiologisches Bulletin*, Oct 21, 2013, 421-436.
- PUOPOLO, K. M., BENITZ, W. E., ZAOUTIS, T. E., FETUS, C. O., NEWBORN, DISEASES, C. O. I., CUMMINGS, J., JUUL, S., HAND, I., EICHENWALD, E., POINDEXTER, B., STEWART, D. L., AUCOTT, S. W., GOLDSMITH, J. P., WATTERBERG, K., BYINGTON, C. L., MALDONADO, Y. A., BANERJEE, R., BARNETT, E. D., CAMPBELL, J. D., GERBER, J. S., LYNFIELD, R., MUNOZ, F. M., NOLT, D., NYQUIST, A.-C., O'LEARY, S. T., RATHORE, M. H., SAWYER, M. H., STEINBACH, W. J. & TAN, T. Q. 2018a. Management of Neonates Born at $\leq 34 \frac{6}{7}$ Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*, 142.
- PUOPOLO, K. M., BENITZ, W. E., ZAOUTIS, T. E., FETUS, C. O., NEWBORN, DISEASES, C. O. I., CUMMINGS, J., JUUL, S., HAND, I., EICHENWALD, E., POINDEXTER, B., STEWART, D. L., AUCOTT, S. W., GOLDSMITH, J. P., WATTERBERG, K., BYINGTON, C. L., MALDONADO, Y. A., BANERJEE, R., BARNETT, E. D., CAMPBELL, J. D., GERBER, J. S., LYNFIELD, R., MUNOZ, F. M., NOLT, D., NYQUIST, A.-C., O'LEARY, S. T., RATHORE, M. H., SAWYER, M. H., STEINBACH, W. J. & TAN, T. Q. 2018b. Management of Neonates Born at $\geq 35 \frac{0}{7}$ Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*, 142.
- RASPINI, B., PORRI, D., DE GIUSEPPE, R., CHIEPPA, M., LISO, M., CERBO, R. M., CIVARDI, E., GAROFOLI, F., MONTI, M. C., VACCA, M., DE ANGELIS, M. & CENA, H. 2020. Prenatal and postnatal determinants in shaping offspring's microbiome in the first 1000 days: study protocol and preliminary results at one month of life. *Ital J Pediatr*, 46, 45.
- RAVI, A., ESTENSMO, E. L. F., ABÉE-LUND, T. M. L., FOLEY, S. L., ALLGAIER, B., MARTIN, C. R., CLAUD, E. C. & RUDI, K. 2017. Association of the gut microbiota mobilome with hospital location and birth weight in preterm infants. *Pediatr Res*, 82, 829-838.
- REICHERT, F., PIENING, B., GEFFERS, C., GASTMEIER, P., BÜHRER, C. & SCHWAB, F. 2016. Pathogen-Specific Clustering of Nosocomial Blood Stream Infections in Very Preterm Infants. *Pediatrics*, 137.
- SALMINEN, S., GIBSON, G. R., MCCARTNEY, A. L. & ISOLAURI, E. 2004. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*, 53, 1388-9.
- SÁNCHEZ, P. J. & REGAN, J. A. 1988. Ureaplasma urealyticum colonization and chronic lung disease in low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*, 7, 542-6.

- SCHRAG, S. J., FARLEY, M. M., PETIT, S., REINGOLD, A., WESTON, E. J., PONDO, T., HUDSON JAIN, J. & LYNFIELD, R. 2016. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*, 138.
- SCHRAG, S. J., PEÑA, C., FERNÁNDEZ, J., SÁNCHEZ, J., GÓMEZ, V., PÉREZ, E., FERIS, J. M. & BESSER, R. E. 2001. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *Jama*, 286, 49-56.
- SCHWIERTZ, A., GRUHL, B., LÖBNITZ, M., MICHEL, P., RADKE, M. & BLAUT, M. 2003. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. *Pediatr Res*, 54, 393-9.
- SHAW, A. G., SIM, K., RANDELL, P., COX, M. J., MCCLURE, Z. E., LI, M. S., DONALDSON, H., LANGFORD, P. R., COOKSON, W. O., MOFFATT, M. F. & KROLL, J. S. 2015. Late-Onset Bloodstream Infection and Perturbed Maturation of the Gastrointestinal Microbiota in Premature Infants. *PLoS One*, 10, e0132923.
- SHENNAN, A. T., DUNN, M. S., OHLSSON, A., LENNOX, K. & HOSKINS, E. M. 1988. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*, 82, 527-32.
- STOCKER, M., VAN HERK, W., EL HELOU, S., DUTTA, S., FONTANA, M. S., SCHUERMAN, F., VAN DEN TOOREN-DE GROOT, R. K., WIERINGA, J. W., JANOTA, J., VAN DER MEER-KAPPELLE, L. H., MOONEN, R., SIE, S. D., DE VRIES, E., DONKER, A. E., ZIMMERMAN, U., SCHLAPBACH, L. J., DE MOL, A. C., HOFFMAN-HARINGSMA, A., ROY, M., TOMASKE, M., KORNELISSE, R. F., VAN GIJSEL, J., VISSER, E. G., WILLEMSSEN, S. P. & VAN ROSSUM, A. M. C. 2017. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). *Lancet*, 390, 871-881.
- STOCKER, M., VAN HERK, W., EL HELOU, S., DUTTA, S., SCHUERMAN, F., VAN DEN TOOREN-DE GROOT, R. K., WIERINGA, J. W., JANOTA, J., VAN DER MEER-KAPPELLE, L. H., MOONEN, R., SIE, S. D., DE VRIES, E., DONKER, A. E., ZIMMERMAN, U., SCHLAPBACH, L. J., DE MOL, A. C., HOFFMAN-HARINGSMA, A., ROY, M., TOMASKE, M., R, F. K., VAN GIJSEL, J., VISSER, E. G., PLÖTZ, F. B., HEATH, P., ACHTEN, N. B., LEHNICK, D. & VAN ROSSUM, A. M. C. 2021. C-Reactive Protein, Procalcitonin, and White Blood Count to Rule Out Neonatal Early-onset Sepsis Within 36 Hours: A Secondary Analysis of the Neonatal Procalcitonin Intervention Study. *Clin Infect Dis*, 73, e383-e390.
- STOLL, B. J., HANSEN, N. I., ADAMS-CHAPMAN, I., FANAROFF, A. A., HINTZ, S. R., VOHR, B. & HIGGINS, R. D. 2004. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *Jama*, 292, 2357-65.
- STOLL, B. J., PUOPOLO, K. M., HANSEN, N. I., SÁNCHEZ, P. J., BELL, E. F., CARLO, W. A., COTTEN, C. M., D'ANGIO, C. T., KAZZI, S. N. J., POINDEXTER, B. B., VAN MEURS, K. P., HALE, E. C., COLLINS, M. V., DAS, A., BAKER, C. J., WYCKOFF, M. H., YODER, B. A.,

- WATTERBERG, K. L., WALSH, M. C., DEVASKAR, U., LAPTOOK, A. R., SOKOL, G. M., SCHRAG, S. J. & HIGGINS, R. D. 2020. Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of *Escherichia coli*, and the Need for Novel Prevention Strategies. *JAMA Pediatr*, 174, e200593.
- SYKES, R. 2010. The 2009 Garrod lecture: the evolution of antimicrobial resistance: a Darwinian perspective. *J Antimicrob Chemother*, 65, 1842-52.
- TACCONELLI, E., CARRARA, E., SAVOLDI, A., HARBARTH, S., MENDELSON, M., MONNET, D. L., PULCINI, C., KAHLMETER, G., KLUYTMANS, J., CARMELI, Y., OUELLETTE, M., OUTTERSON, K., PATEL, J., CAVALERI, M., COX, E. M., HOUCHEMS, C. R., GRAYSON, M. L., HANSEN, P., SINGH, N., THEURETZBACHER, U. & MAGRINI, N. 2018. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 18, 318-327.
- TAFT, D. H., AMBALAVANAN, N., SCHIBLER, K. R., YU, Z., NEWBURG, D. S., DESHMUKH, H., WARD, D. V. & MORROW, A. L. 2015. Center Variation in Intestinal Microbiota Prior to Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *PLoS One*, 10, e0130604.
- TING, J. Y., ROBERTS, A., SHERLOCK, R., OJAH, C., CIESLAK, Z., DUNN, M., BARRINGTON, K., YOON, E. W. & SHAH, P. S. 2019. Duration of Initial Empirical Antibiotic Therapy and Outcomes in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, 143.
- UZAN-YULZARI, A., TURTA, O., BELOGOLOVSKI, A., ZIV, O., KUNZ, C., PERSCHBACHER, S., NEUMAN, H., PASOLLI, E., OZ, A., BEN-AMRAM, H., KUMAR, H., OLLILA, H., KALJONEN, A., ISOLAURI, E., SALMINEN, S., LAGSTRÖM, H., SEGATA, N., SHARON, I., LOUZOUN, Y., ENSENAUER, R., RAUTAVA, S. & KOREN, O. 2021. Neonatal antibiotic exposure impairs child growth during the first six years of life by perturbing intestinal microbial colonization. *Nat Commun*, 12, 443.
- WALSH, M. C., WILSON-COSTELLO, D., ZADELL, A., NEWMAN, N. & FANAROFF, A. 2003. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*, 23, 451-6.
- WALSH, M. C., YAO, Q., GETTNER, P., HALE, E., COLLINS, M., HENSMAN, A., EVERETTE, R., PETERS, N., MILLER, N., MURAN, G., AUTEN, K., NEWMAN, N., ROWAN, G., GRISBY, C., ARNELL, K., MILLER, L., BALL, B. & MCDAVID, G. 2004. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*, 114, 1305-11.
- WANG, E. E., FRAYHA, H., WATTS, J., HAMMERBERG, O., CHERNESKY, M. A., MAHONY, J. B. & CASSELL, G. H. 1988. Role of *Ureaplasma urealyticum* and other pathogens in the development of chronic lung disease of prematurity. *Pediatr Infect Dis J*, 7, 547-51.
- WANG, Y., HOENIG, J. D., MALIN, K. J., QAMAR, S., PETROF, E. O., SUN, J., ANTONOPOULOS, D. A., CHANG, E. B. & CLAUD, E. C. 2009. 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *Isme j*, 3, 944-54.

- WHIPPS, J., KAREN, L. & COOKE, R. 1988. Mycoparasitism and plant disease control 161–87 in NM Burge Editor, *Fungi in biological control systems*. Manchester, United Kingdom: Manchester University Press.
- YANG, K., HE, S. & DONG, W. 2021. Gut microbiota and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*, 56, 2460-2470.
- YOON, Y. K., SUH, J. W., KANG, E. J. & KIM, J. Y. 2019. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for decolonization of intestinal multidrug-resistant microorganism carriage: beyond *Clostridioides difficile* infection. *Ann Med*, 51, 379-389.
- ZEMLIN, M., BERGER, A., FRANZ, A., GILLE, C., HÄRTEL, C., KÜSTER, H., MÜLLER, A., POHLANDT, F., SIMON, A. & MERZ, W. 2019. [Not Available]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 223, 130-144.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Neonatologischen Abteilung der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin unter Betreuung von PD Dr. med. Natasche Köstlin-Gille durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Natasche Köstlin-Gille, Leiterin des Labors für Neonatale Immunologie und Prof. Dr. med. Christian Gille, ehemaliger leitender Oberarzt des Universitätsklinikum Tübingen, aktuell Chefarzt der Neonatologie des Universitätsklinikum Heidelberg.

Die Erhebung sämtlicher Daten wurden von mir eigenständig durchgeführt. Bei der Einrichtung der Zugangsberechtigungen zu den klinischen Softwares unterstützten mich freundlicher weiÙe Dr. Michael Pogodda und Sigrun Rother im Olgaklinikum Stuttgart, sodass ich Daten in der Abteilung von Dr. med. Matthias Vochem, Chefarzt der Neonatologie Olgahospital Stuttgart, erheben konnte. In Bonn unterstützten mich PD Dr. Soyhan Bagci und Anke Josefus bei den Zugangsberechtigungen zur Datenerhebung in der Abteilung von Prof. Dr. med. Andreas Müller, Chefarzt der Neonatologie Uniklinikum Bonn. In Tübingen erhob ich Daten in der Abteilung von Prof. Dr. Christian Poets, Chefarzt der Neonatologie Universitätsklinikum Tübingen.

Lediglich die Daten der Screeningabstriche wurden freundlicherweise in Form von Exceldateien in Tübingen durch Dr. med. Jan Liese, in Stuttgart durch Prof. Dr. Matthias Trautmann, Priv.-Doz. Dr. med. Shneh Sethi und Renate Thomann und in Bonn von Prof. Dr. med. Nico T. Mutters bereitgestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Lina Maria Serna-Higueta des Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie durch mich. Die Bewertung der Ergebnisse erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Natasche Köstlin-Gille, Leiterin des Labors für Neonatale Immunologie und Prof. Dr. med. Christian Gille, ehemaliger leitender Oberarzt des Universitätsklinikum Tübingen, aktuell Chefarzt der Neonatologie des Universitätsklinikum

Heidelberg, Prof. Dr. Christian Poets, Chefarzt der Neonatologie
Universitätsklinikum Tübingen, Dr. Jörg Arand, Oberarzt der Neonatologie
Universitätsklinikum Tübingen, Maximilian Gross, Assistenzarzt des
Universitätsklinikum Tübingen, Prof. Dr. med. Andreas Müller, Chefarzt der
Neonatologie Uniklinikum Bonn, Dr. med. Matthias Vochem, Chefarzt der
Neonatologie Olgahospital Stuttgart, Prof. Dr. med. Christoph Härtel, Direktor
Kinderklinik Uniklinikum Würzburg, Prof. Dr. med. Michael Zemlin, Direktor der
Kinderklinik Universitätsklinikum Saarland, Dr. med. Jan Liese Leiter der
Krankenhausthygiene Universitätsklinikum Tübingen und Prof. Dr. Ulrich Karck,
Direktor Frauenklinik Klinikum Stuttgart

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch PD Dr. med.
Natasche Köstlin-Gille verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir
angegebenen, Quellen verwendet zu haben. Das fertige Manuskript wurde von
Frank Popko und Laura Rabe kostenfrei auf Rechtschreibung, Punktation und
Grammatik geprüft.

Tübingen, den 11.03.2023

Caren Bubser

8 Veröffentlichungen

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

BUBSER, C., LIESE, J., SERNA-HIGUITA, L. M., MÜLLER, A., VOICHEM, M., ARAND, J., KARCK, U., GROSS, M., POETS, C. F., HÄRTEL, C., ZEMLIN, M., GILLE, C. & KÖSTLIN-GILLE, N. 2022. Impact of early antibiotic exposure on the risk of colonization with potential pathogens in very preterm infants: a retrospective cohort analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*, 11, 72

Die Arbeit wurde von mir auf dem Kongress der Pediatric Academic Societies präsentiert:

BUBSER, C., LIESE, J., SERNA-HIGUITA, L. M., MÜLLER, A., VOICHEM, M., ARAND, J., KARCK, U., GROSS, M., POETS, C. F., HÄRTEL, C., ZEMLIN, M., GILLE, C. & KÖSTLIN-GILLE, N. Impact of early antibiotic exposure on the risk of colonization with potential pathogens in very preterm infants: a retrospective cohort analysis. Pediatric Academic Societies, 2022b Denver, Colorado, USA.

9 Danksagung

Mein Dank gilt insbesondere PD Dr. med. Natasche Köstlin-Gille für den Platz in ihrer Laborgruppe, die Projektentwicklung, die gemeinsame Umsetzung und die herausragende, umfassende Betreuung. Ich danke zudem für die Förderung, die ich durch Sie erfahren habe, die unter anderem an meiner Teilnahme am PAS-Kongress 2022 in Denver deutlich wird.

Auch danke ich Prof. Dr. med. Christian Gill für die Beteiligung an der Projektentwicklung und große Bereitschaft zur Beratung.

Ich möchte mich herzlich bei Prof. Dr. Christian Poets für die Möglichkeit einer wissenschaftlichen Arbeit in seiner Abteilung bedanken.

Außerdem danke ich Prof. Dr. med. Andreas Müller und Dr. med. Matthias Vochem, die eine Datenerhebung in Bonn und Stuttgart ermöglichten, sodass eine multizentrische Studie umsetzbar wurde. In diesem Zusammenhang danke ich den zahlreichen Ansprechpartner und Ansprechpartnerinnen, die mir in der Umsetzung behilflich waren. Hierbei namentlich zu erwähnen sind besonders Anke Josefus, Dr. Michael Pogodda, Sigrun Rother und Renate Thomann.

Zudem danke ich dem IZKF-Promotionskolleg für die finanzielle Unterstützung des Projekts. Ein besonderer Dank gilt auch Dr. Inka Montero und Dr. Tanja Rieß für die Gestaltung der Seminare und Workshops. Auch danke ich Pauline Scheuber für die wertvolle Zusammenarbeit als Tandempartnerin.

Für die Zeit und Mühe des Korrekturlesens danke ich Frank Popko und Laura Rabe.

Zuletzt gilt mein Dank meinem Umfeld aus Familie sowie Freundinnen und Freunden, die mich immer wieder ermutigt und bestärkt haben. Besonders danke ich Eleah Schlegelmilch, die als Mitbewohnerin in der herausfordernden anfänglichen Projektphase eine große Motivatorin war.