

Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Georg-August-Universität Göttingen – Universitätsmedizin Göttingen
Förderkennzeichen:	01VSF16051
Akronym:	INSIST
Projekttitel:	Impact des Neonatologie-Screenings auf Infektionsprädition / Senkung von Transmission
Autoren:	Artelt T, Kaase M, Küster H, Paul T, Eiffert H, Groß U, Unkel S, Friede T, Scheithauer S
Förderzeitraum:	1. September 2017 – 28. Februar 2021

1. Zusammenfassung	2
2. Beteiligte Projektpartner	3
3. Einleitung	3
4. Projektdurchführung	7
5. Methodik	8
6. Projektergebnisse und Schlussfolgerungen	9
7. Beitrag für die Weiterentwicklung der GKV-Versorgung und Fortführung nach Ende der Förderung	17
8. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen	20
9. Anlagen	22

1. Zusammenfassung

1. Hintergrund

Seit 2012 empfiehlt die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut (KRINKO) ein generelles mikrobielles Kolonisationscreening bei Früh- und Neugeborenen. Unsere Studie **INSIST** (Impact des Neonatologie-Screenings auf Infektionsprävention/Senkung von Transmission) untersucht, ob die Zielsetzungen des Screenings, Ausbrüche - insbesondere, aber nicht nur, durch multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) - zu verhindern und Infektionserreger vorherzusagen, erreicht werden.

2. Methodik

Eingeschlossen wurden alle Neugeborenen aus der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) zwischen 2011 und 2019, die innerhalb der ersten 6 Lebensmonate stationär behandelt wurden, sowie extern geborene Kinder, die innerhalb ihres 1. Lebensmonats stationär in der UMG behandelt wurden. Screening-Ergebnisse gemäß KRINKO-Empfehlung bis zum 6. Lebensmonat wurden analysiert. Die Erregernachweise erfolgten mit klassischen kulturellen Methoden inklusive Resistenztestung, Resistenzgenachweisen und für Q4/2017-Q2/2020 zusätzlich mittels molekularer Feintypisierung.

3. Ergebnisse

Die Auswertung erfolgte für insgesamt 4.295 Patient*innen, davon 1.186 Patient*innen mit mindestens einer Blutkultur (BK). Insgesamt wurden 2.285 (53,2 %) Patient*innen mindestens einen Tag lang mit Antibiotika behandelt. Die häufigsten detektierten Spezies waren *Enterobacter cloacae*-Komplex (n=126), *E. coli* (n=60), *C. freundii*-Komplex (n=32) und *K. pneumoniae* sensu lato (n=17). Der positive prädiktive Wert (PPV) liegt in allen Fällen auch unter Berücksichtigung des Konfidenzintervalls unter 0,2; der negative prädiktive Wert (NPV) demgegenüber mit über 0,99 sehr hoch.

4. Diskussion

Bezüglich der Vorhersage von späteren Infektionen bei Transmission sind der PPV und der NPV am bedeutendsten. Der PPV erscheint jedoch für klinische Entscheidungen als ungeeignet: aus einem positiven Screening kann nicht mit hinreichender Sicherheit auf eine später mit demselben Erreger auftretende Bakteriämie geschlossen werden. Bei einer initial kalkulierten antibiotischen Therapie könnte allerdings die Information des neonatologischen Kolonisationscreenings (KoS) eine Rolle spielen. Das KoS scheint die Erkennung von Transmissionen zu ermöglichen, allerdings nur in Verbindung mit ressourcenintensiven hochauflösenden Typisierungsverfahren wie der Ganzgenomsequenzierung. Weiterhin ergaben sich keine eindeutigen Hinweise auf einen erhöhten Antibiotikaverbrauch in Verbindung mit einem früheren MRGN-Nachweis, ein Zusammenhang, der im Falle eines potenziell unangemessenen Antibiotikaverordnungsverhaltens vermutlich gegeben sein müsste.

2. Beteiligte Projektpartner

Einrichtung:

Universitätsmedizin Göttingen (UMG)
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Ansprechpartner

für Rückfragen nach Projektende:

Prof. Dr. med. Simone Scheithauer
Dr. med. Martin Kaase
Dr. med. Tanja Artelt

Name	Institution	Verantwortlichkeiten
Prof. Dr. med. Simone Scheithauer	Institut für Krankenhaushygiene und Infektiologie (IK&I)	Direktorin IK&I Projektleitung
Dr. med. Martin Kaase	IK&I	Stellv. Projektleitung Bereich: Methodik
Dr. med. Tanja Artelt	IK&I	Stellv. Projektleitung Bereich: Durchführung
Prof. Dr. med. Thomas Paul	Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie	Direktor der Klinik
Dr. med. Helmut Küster	Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie	Leitung Neonatologie (bis 12/2020)
Prof. Dr. med. Uwe Groß	Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie	Direktor des Instituts
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helmut Eiffert	Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie	Expertise Mikrobiologie
Prof. Dr. sc. hum. Tim Friede	Institut für Medizinische Statistik	Direktor des Instituts
PD Dr. Steffen Unkel	Institut für Medizinische Statistik	Expertise Statistik/Biometrie

3. Einleitung

Ausgangslage des Projekts

Neonatologische Patient*innen stellen eine für lebensbedrohliche Infektionen besonders susceptible Population dar. Multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN) sind als Infektionserreger bei diesen Patient*innen wegen deutlich limitierter Therapieoptionen und schwerster Krankheitsverläufe von höchster Relevanz. Vor dem Hintergrund der steigenden Prävalenz von MRGN und mehrerer Ausbruchsgeschehen wurde daher 2013 von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) ein generelles periodisches Screening auf bakterielle Krankheitserreger für neonatologische

Stationen empfohlen. Bisher war jedoch nicht bekannt, wie hoch der Nutzen durch das Screening bezüglich der Verbesserung der kalkulierten Therapie später auftretender Infektionen ist. Ebenso wenig evaluiert war, nach welchen Kriterien die Screeningergebnisse im Blick auf krankenhaushygienische Maßnahmen ausgewertet werden können. Daneben sind echte Infektionen mit MRGN außerhalb von Ausbrüchen sehr selten. Inwieweit eine besondere Verpflichtung zur Wahrnehmung einer bloßen Kolonisation eine Steigerung des Einsatzes von gegen MRGN wirksamen Antibiotika bedingt war bislang nicht untersucht. Eine solche Steigerung des Antibiotikaeinsatzes widerspräche allen Zielen einer rationalen Antibiotikatherapie als grundlegender Strategie zur Reduktion von Antibiotikaresistenz.

Sowohl das Screening an sich als auch daraus abgeleitete präventive Maßnahmen sind ressourcenintensiv. Die in Anspruch genommenen Ressourcen umfassen den personellen Einsatz im pflegerischen und ärztlichen Bereich zur Durchführung der Screeningmaßnahmen und Interpretation der Ergebnisse, Arbeitszeit von Hygienefachkräften, den mikrobiologisch-technischen Analyseaufwand und die interdisziplinäre, eine krankenhaushygienisch-infektiologische Expertise einschließende zusammenschauende Interpretation hinsichtlich der in der Grundhypothese des Screenings enthaltenen Frühwarneigenschaften für Ausbrüche, die Umsetzung auf Station sowie die Information der Eltern über die Ergebnisse und die daraus gezogenen Konsequenzen. Darüber hinaus können Zusatzkosten durch einen erhöhten räumlichen Isolierungsaufwand (Einzelzimmerunterbringung, Verbrauch an Einwegmaterial) oder durch zusätzliche Antibiotikagaben infolge von Kolonisationsbefunden entstehen.

Ziele und Fragestellungen des Projekts

Die vorliegende Studie soll bei der Klärung der Frage helfen, in welchem Ausmaß positive Effekte sowohl auf einzelne Patient*innen als auch durch Vermeidung von Ausbrüchen auf die Gesamtheit der Patientenpopulation zu erwarten sind. Damit können die Ergebnisse helfen, knappe Ressourcen im Gesundheitssystem auf Maßnahmen mit hoher Effizienz zu fokussieren. Ferner können die Ergebnisse der Studie über die Erfassung des Antibiotikaverbrauchs Hinweise auf nachteilige Effekte des generellen Screenings in Form einer inadäquaten Indikationsstellung für den Antibiotikaeinsatz bei Früh-/Neugeborenen und Kindern mit Kolonisierung durch multiresistente Erreger erbringen.

Primäre Fragestellung:

Charakterisierung des Nachweises von Kolonisationen mit Enterobacterales, *P. aeruginosa* oder *A. baumannii*-Gruppe, insbesondere mit Multiresistenzen (MR), als

Screeningtest bei Neugeborenen durch Sensitivität, Spezifität sowie positivem und negativem prädiktiven Wert für eine nachfolgende Infektion mit demselben Erreger.

Hypothese:

Der Nachweis eines der o.g. Erreger im Rahmen des neonatologischen Routinescreenings erlaubt eine Prädiktion einer Infektion mit demselben Erreger (PPV) respektive der Nicht-Nachweis eines der o.g. Erreger im Rahmen des neonatologischen Routinescreenings erlaubt eine Prädiktion einer Infektion ohne den genannten Erreger (NPV).

Sekundäre Fragestellungen:

a) Gibt es eine Normal-Besiedlungskinetik und folglich eine Basisrate für einige/alle der durch das neonatologische Kolonisationsscreening erfassten Bakterienspezies (deskriptive Analyse der Kolonisationsdynamik bei Neugeborenen)?

Hypothese:

Der Darmtrakt des Neugeborenen wird physiologisch unter anderem durch kulturell anzüchtbare aerobe oder fakultativ-anaerobe gramnegative Bakterienspezies besiedelt. Diese Besiedlung erfolgt primär ausgehend von der physiologischen Flora enger Kontaktpersonen, es dominiert die Spezies *E. coli* und abgesehen von Geschwisterkindern sind polyklonale Bakterienstämme zu erwarten.

b) Ermittlung der Spezifität des routinemäßigen Screenings von Neugeborenen auf die Detektion von Kolonisationshäufungen und Ausbrüchen mit klonal identischen Enterobacterales, *P. aeruginosa* oder *A. baumannii*-Gruppe.

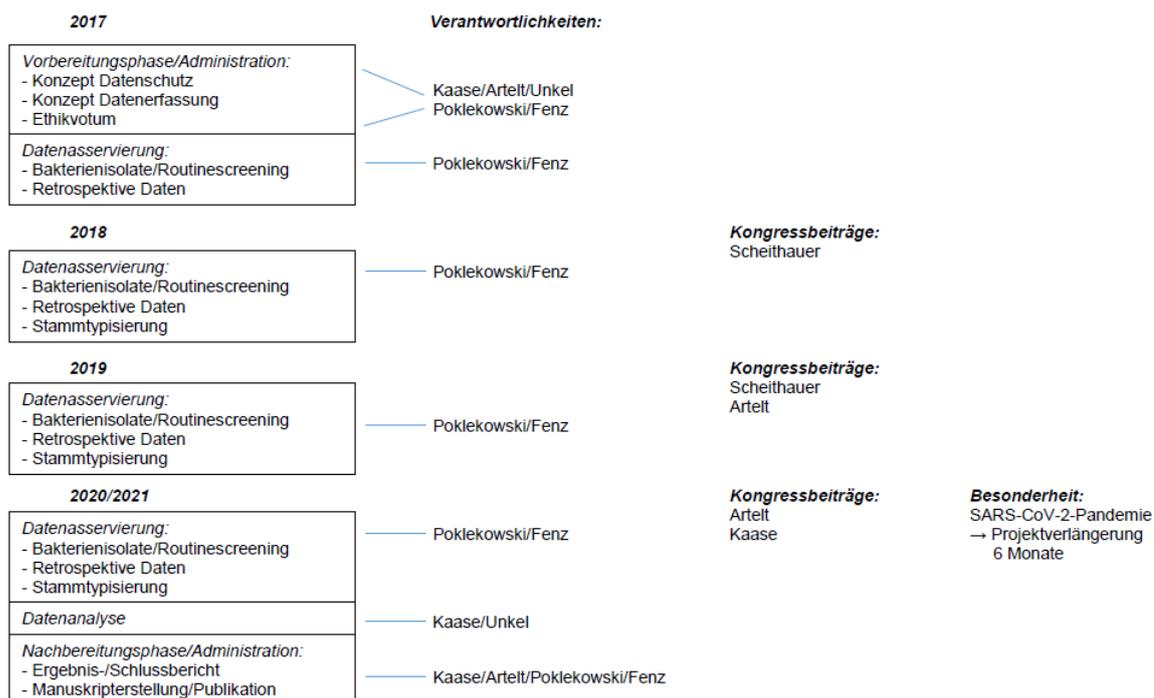
Hypothese:

Ausgehend von a) ist es möglich, Konstellationen von Bakterienspezies oder Hinweisen auf Klonalität von Bakterienstämmen festzulegen, die antizipatorisch als Übertragungshinweis und Ausbruchsfrüherkennungssystem genutzt werden können.

c) Einfluss des Nachweises eines MR Erregers auf den Antibiotikaverbrauch unter Berücksichtigung von möglichen Störgrößen wie etwa die Krankheitsschwere.

Hypothese:

Im Falle eines MR Erregernachweises steigt der Antibiotikaeinsatz pro Patiententag i. allgemein, da MR Erreger eher als zu behandelnde Infektionserreger wahrgenommen werden und ii. spezifisch die Reserveantibiotika betreffend, welche als Therapeutika für MR Erreger geeignet sind.

ProjektstrukturZusammenarbeit mit den beteiligten Kooperationspartnern

Die beteiligten Kooperationspartner bringen ihre jeweilige Expertise in das Projekt ein. Während der gesamten Laufzeit der Studie wurden regelmäßige wie auch ggf. kurzfristig notwendige Absprachen und interdisziplinäre Studientreffen ermöglicht.

- Hr. Dr. med. Helmut Küster, Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin mit Zusatzqualifikation Neonatologie, hatte von 2011-2020 die Leitung der Neonatologie in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie (Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Paul) der UMG inne. Er verfügt u.a. über langjährige Erfahrungen in Aufbau und Pflege von Datenbanken.
- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helmut Eiffert verfügt als Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie nicht nur über langjährige Erfahrungen in den Bereichen Mikrobiologie und Infektiologie (Institut für Med. Mikrobiologie und Virologie, Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Groß), sondern auch über Expertise in der praktischen Anwendung und infektiologischen Beratung im gesamten Bereich der Pädiatrie.
- Prof. Dr. sc. hum. Tim Friede ist Professor für Biostatistik an der UMG und leitet seit 2010 das Institut für Medizinische Statistik. Im Jahr 2014 wurde ihm das Zertifikat „Biometrie in der Medizin“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) und der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (IBS-DR) zuerkannt, das ihn als erfahrenen Studienstatistiker mit profunder Erfahrung in der statistischen Auswertung von komplexen Datenstrukturen ausweist.

- PD Dr. Steffen Unkel ist habilitierter Statistiker am Institut für Medizinische Statistik der UMG. Im Jahr 2020 wurde ihm das Zertifikat „Biometrie in der Medizin“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) und der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (IBS-DR) zuerkannt, das ihn ebenfalls als erfahrenen Studienstatistiker mit profunder Erfahrung in der statistischen Auswertung von komplexen Datenstrukturen ausweist.

4. Projektdurchführung

Bei dem vorliegenden Projekt handelt sich um eine Beobachtungsstudie mit primär retrospektiver Analyse von Daten, die im Rahmen des medizinisch indizierten Patientenmanagements erhoben wurden.

Als Studiendesign wurde eine Beobachtungsstudie gewählt, weil das mikrobiologische Screening durch die KRINKO-Empfehlungen von 2013 als durchzuführender Standard vorgegeben wurde und somit die Analyse einer Kontrollgruppe von nicht-gescreenten Patient*innen aus ethischen Gründen nicht in Frage kommt. Vielmehr liegen innerhalb dieser Gruppe Vergleichsgruppen vor. Zur Wahl der Studienpopulation wurde eine weite, aber KRINKO-konforme Auslegung der Empfehlungen von 2013 herangezogen, die über Frühgeborene hinausgeht und durch eine breitere Basis Risikostratifizierung ermöglicht.

Die Infektionserfassung erfolgte in Übereinstimmung mit den Kriterien der Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Als gesicherte Infektion wird der Nachweis der in die Analyse eingeschlossenen Bakterienspezies in Blutkulturen, an intravasalen Kathetern sowie in Materialien aus primär sterilen Kompartimenten (z. B. Liquor) verstanden. Als wahrscheinliche Infektion wird der Nachweis der in die Analyse eingeschlossenen Bakterienspezies in Materialien der tiefen Atemwege, Wunden oder Urinproben verstanden, sofern laborchemische Entzündungsparameter des Patienten erhöht sind und sofern der Nachweis nach Aktenlage mit dem klinischen Bild einer Infektion an diesen Lokalisationen korreliert. Von einer Episode mit klinischer Infektion wird ausgegangen, wenn nach Aktenlage eine kalkulierte Antibiotika-Therapie eingeleitet wurde. Die Nachbeobachtungszeit nach dem ersten Screening beträgt bis zu vier Wochen.

Die retrospektive Auswertung besteht aus einer Vollerfassung aller Patient*innen auf der neonatologischen Intensivstation und der neonatologischen Überwachungsstation im Zeitraum 2011-2019 (Erfassung von Basisdaten).

Ab dem 4. Quartal 2017 wurden zusätzlich Bakterienisolate aus dem KoS prospektiv asserviert. Die mikrobiologischen Untersuchungen der Screeningabstriche fanden im S2-Labor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie der UMG statt. Die

molekularbiologischen Analysen der Bakterienstämme wurden im S2-Labor des Instituts für Krankenhaushygiene und Infektiologie (IK&I) der UMG durchgeführt.

5. Methodik

Datenkuration und statistische Auswertungen

Mehrere Datenquellen wurden für die Studie ausgewertet.

Die Bewegungsdaten der Patient*innen wurden dem Krankenhausinformationssystem entnommen, für einen Teilzeitraum jedoch auch zusätzlich durch Sichtung von Tafeln mit Belegungssituation vor Ort auf den beiden Stationen ergänzt. Dadurch konnte eine detailreichere Erfassung hinsichtlich von Bettplätzen vorgenommen werden, die erst später im Krankenhausinformationssystem repräsentiert waren.

Diese Daten wurden manuell extrahiert und in strukturierten Excel-Dateien erfasst.

Patientenbezogene Daten wurden aus Papierakten, der elektronischen Patientenakte (ixserv) und einer Software zur Qualitätssicherung (Neonatales Informationssystem zur Qualitätssicherung, NIQ) für die beiden Stationen entnommen und ebenfalls manuell extrahiert. Diese Daten wurden in jeweils unterschiedlichen Excel-Dateien dokumentiert und zwar einmal für Daten, die pro Patient*in gleichblieben (Geburtsdatum, Geburtsgewicht, Schwangerschaftswoche, ...) und einmal in Daten, die jeweils einer Antibiotikaepisode zugeordnet wurden (Beginn und Ende der Antibiotikatherapie, Laborparameter bei Beginn der Antibiotikatherapie). Um unterschiedlichen Erfasser*innen beim Aufteilen der Arbeitslast ein interferenzfreies Arbeiten zu ermöglichen, wurden die Dateien jeweils nach Geburtsjahr der Patient*innen getrennt organisiert.

Die mikrobiologischen Daten der Studienpatient*innen stammten aus der Laborsoftware MLAB, wurden von dort in die der Datenstrukturierung und krankenhaushygienischen Auswertung dienenden Software Hybase-Labor transferiert und von dort wiederum als csv-Datei exportiert.

Die Ganzgenomsequenzierung der Stämme wurde nach Library-Präparation auf einem MiSeq vorgenommen. Zur bioinformatischen Auswertung wurde Ridom SeqSphere+ verwendet und eine core genome multilocus sequence typing (cgMLST) durchgeführt. Dabei erfolgt auf Basis von Fastq-Daten ein Assembly und die resultierenden Contigs werden auf mehrere Tausend Gene untersucht, denen jeweils ein Alleltyp zugeordnet wird. Basierend auf diesen Mustern aus Alleltypen ermittelt das Programm dann sogenannte Complex Types, die eine eng verwandte phylogenetische Gruppe repräsentieren. Ferner wurde der Multilocus Sequence Type (MLST) ermittelt, der sich aus dem Allelmuster von je nach Spezies ca. sieben Housekeeping-Genen zusammensetzt.

Zur Datenkuration wurden die einzelnen Excel-Dateien zunächst in eine Access-Datenbank importiert. Wie bei solchen großen Projekten mit unterschiedlichen, auf

menschlicher Dateneingabe beruhenden Datensätzen üblich und guter Praxis entsprechend, erfolgte eine eingehende Plausibilitätskontrolle der Daten. In einem iterativen Prozess mit den Dateneingebenden wurden Eingabefehler aufgespürt, anhand der originalen Datenquellen kontrolliert und korrigiert. Die besagte Access-Datenbank befindet sich in einem abgeschotteten Bereich des IT-Netzwerks der UMG. In weiteren Schritten wurden die Datensätze mithilfe der Access-Datenbank pseudonymisiert, indem Patientennamen und im Krankenhausinformationssystem bzw. Laborinformationssystem verwendete Patienten- und Fall-Identifizier Pseudonymen zugeordnet wurden, die nur innerhalb der Access-Datenbank aufgelöst werden können. Des Weiteren wurden in der Access-Datenbank sämtliche Datums-Angaben durch Verschiebung um nicht veröffentlichte Zeitdifferenzen pseudonymisiert. Zur weiteren Verwendung wurden die sodann pseudonymisierten Datensätze als Excel-Dateien exportiert.

Die weitere Strukturierung der Datensätze wurde in Jupyter Notebooks mittels Python und den Paketen NumPy, Pandas, datetime, Matplotlib, Seaborn, Scipy, Statsmodels, NetworkX, PyMC3 und ArviZ vorgenommen. Durch die gegenüber Access-SQL erleichterten Abfrage- und Verknüpfungsmöglichkeiten in Pandas sowie durch eine eingehende explorative Datenanalyse mittels graphischer Tools wie Matplotlib und Seaborn konnten weitere unplausible Dateneingaben aufgespürt, anhand der Original-Datenquellen geprüft, im Access-Datensatz korrigiert und in pseudonymisierter Form erneut in Pandas importiert werden.

Für die Auswertung wurde eine Netzwerkanalyse mittels des Pakets NetworkX vorgenommen: Jede*r Patient*in mit einer bestimmten Bakterienspezies stellte dabei einen Netzwerkknoten (Node) dar und war im Falle von zeitlich überschneidenden Aufenthalten im selben Zimmer oder bei weniger granulärem Auswertemodus auf derselben Station über eine Netzwerkkante (Edge) mit einem oder mehreren anderen Patient*innen verbunden.

Zur Verdeutlichung von Unsicherheiten der Parameterschätzung wurden 95%-Konfidenzintervalle berechnet nach der Methode von Edwin Bidwell Wilson, da diese Methode bei Extremwerten korrektere Ergebnisse liefert. Im Falle von bayesscher Inferenz wurde ein 94%-Highest Probability Density Interval (HDI) gewählt.

Weitere Hinweise zum methodischen Vorgehen finden sich in den Detailergebnissen.

6. Projektergebnisse und Schlussfolgerungen

Basisdaten

Eingeschlossen in die Studie wurden Patient*innen, die zwischen dem 01.01.2011 und dem 30.06.2019 stationär auf den beiden neonatologischen Stationen lagen. Insgesamt konnten 4.295 Patient*innen in die Studie eingeschlossen werden. Die Anzahl der

Patient*innen pro Jahr wird im Folgenden anhand deren Geburtsjahr dargestellt. In den acht vollständigen Jahren 2011 bis 2018 gab es zwischen 444 und 541 Kinder pro Jahr, im Median pro Jahr 496 Kinder [Abbildung 1].

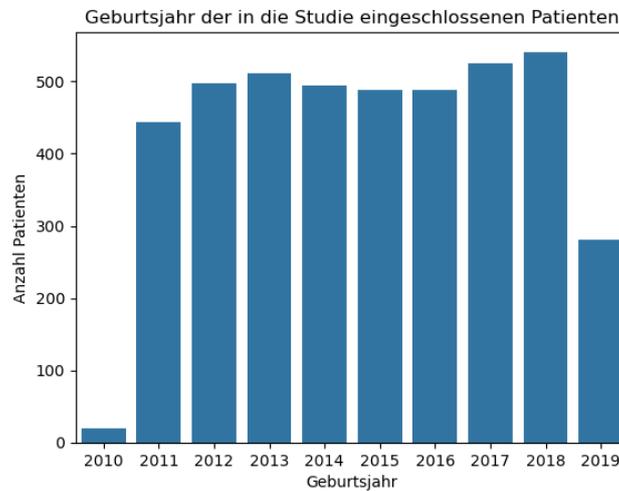


Abbildung 1: Gesamtzahl Patient*innen nach Geburtsjahr

Das Geburtsgewicht der Kinder lag zwischen 355 g und 5770 g, im Median bei 2750 g [Abbildung 2].

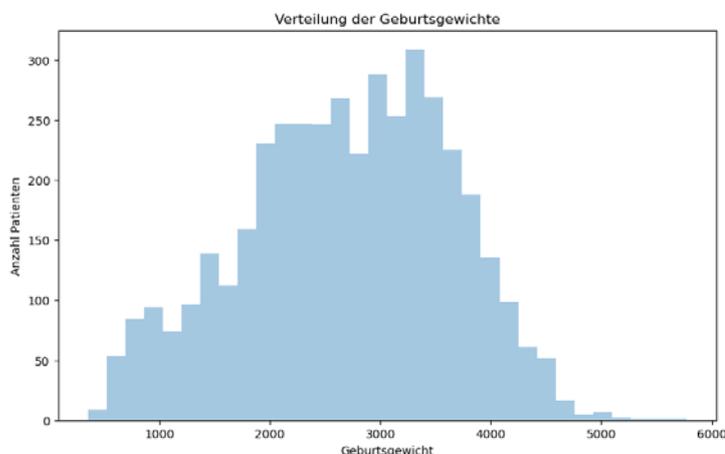


Abbildung 2: Verteilung Geburtsgewicht der Patient*innen

Über die Jahre zeigte sich keine deutliche Veränderung der Verteilung der Geburtsgewichte, wie im Letter-value Plot in Abbildung 3 zu sehen ist. Die vermeintlich niedrigeren Geburtsgewichte für das Geburtsjahr 2010 dürfen wegen der geringen Zahl von lediglich 20 Patient*innen nicht berücksichtigt werden.

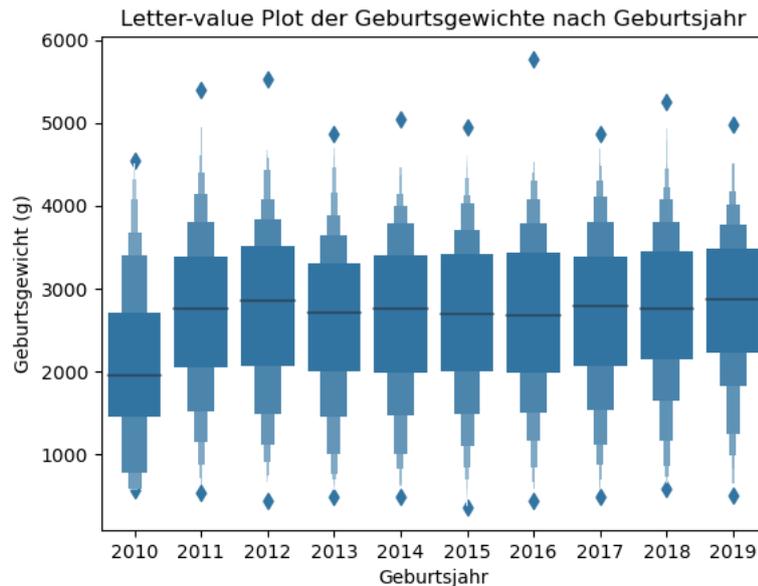


Abbildung 3: Letter-value Plot der Geburtsgewichte nach Geburtsjahr

12,8% der Kinder sind in very low birth weight (VLBW) <1.500 g Geburtsgewicht einzugruppieren. Der Anteil an VLBW in den vollen Jahren 2011-2018 lag zwischen 11,1% und 14,6% aller Patient*innen [Abbildung 4].

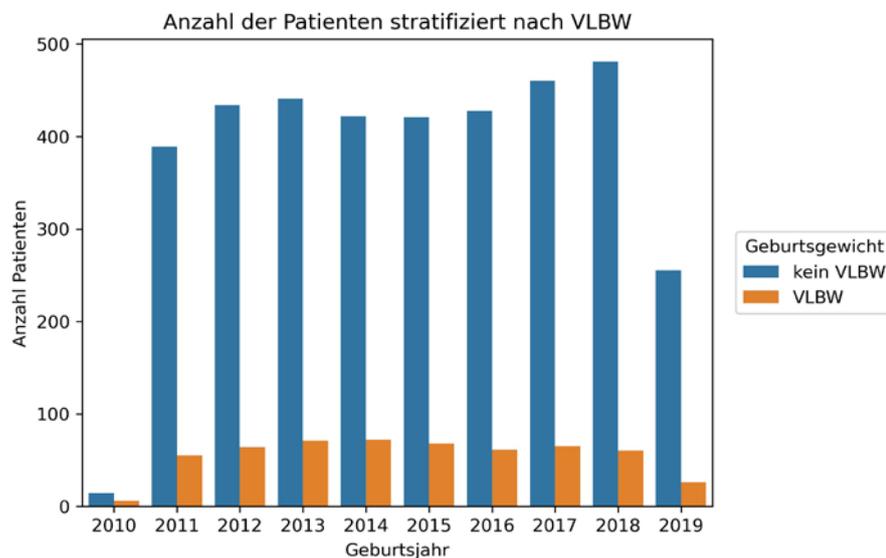


Abbildung 4: Anteil der Patient*innen mit und ohne VLBW in den Geburtsjahren

Die dokumentierten Schwangerschaftstage bei Geburt lagen zwischen 163 und 307 Tagen, im Median bei 258 Tagen. Die Verteilung zeigt sich in Abbildung 5.

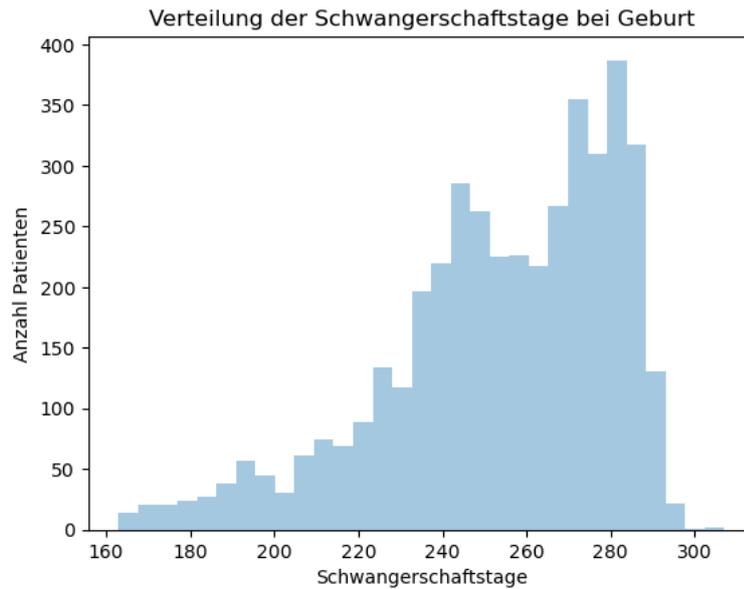


Abbildung 5: Verteilung der Schwangerschaftstage bei Geburt

55,1% der eingeschlossenen Kinder waren männlich. Ein höherer Anteil für das männliche Geschlecht war im gesamten Studienzeitraum zu beobachten [Abbildung 6]. Wegen der deutlich geringeren Fallzahlen zeigte sich diese Beobachtung in der Subgruppe der VLBW jedoch nicht [Abbildung 7].

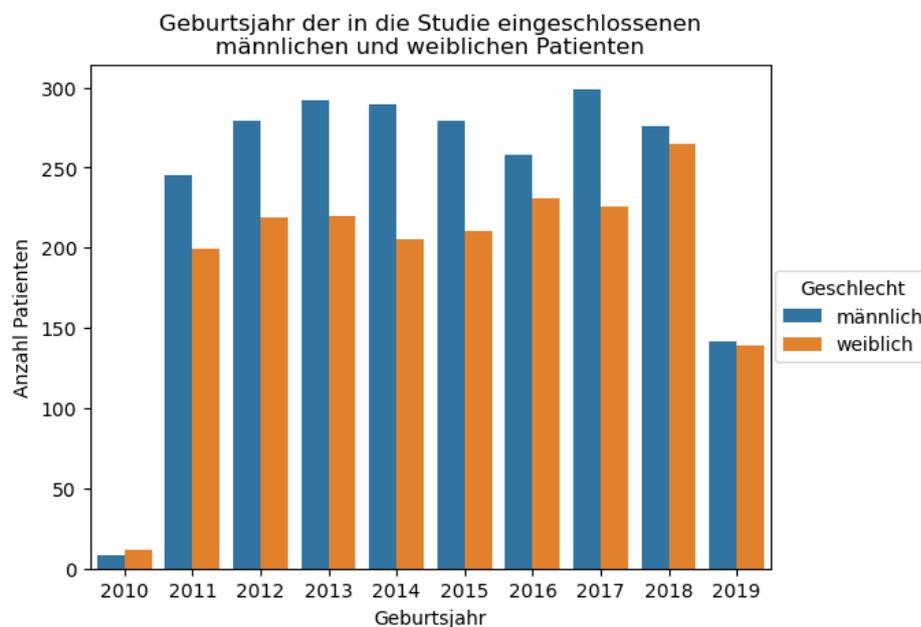


Abbildung 6: Geschlechtsverteilung der eingeschlossenen Patient*innen

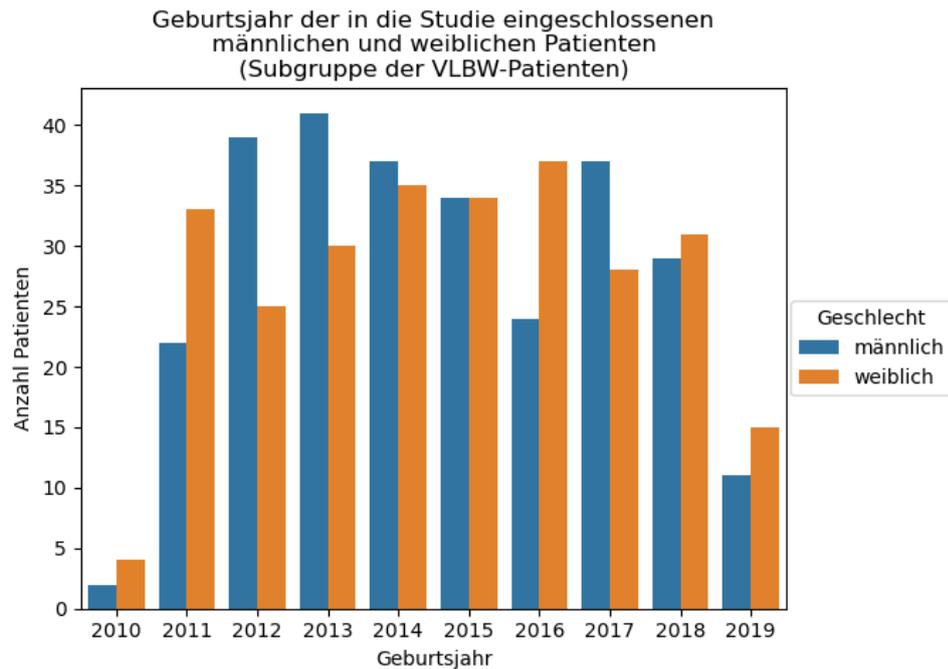


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung der eingeschlossenen Patient*innen, Subgruppe der VLBW

Der überwiegende Teil der in die Studie eingeschlossenen Patient*innen wurde auch in der geburtshilflichen Klinik des Studien-Krankenhauses entbunden (60,8%). In Abbildung 8 ist der Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und dokumentierten Gestationstagen dargestellt, wobei der Geburtsort nochmal farblich gekennzeichnet ist. Es zeigt sich, dass unter den Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht bzw. kurzer Gestationsdauer erwartungsgemäß ein höherer Anteil an Geburten im Studienkrankenhaus mit Level-1-Neonatologie direkt vor Ort stattfand.

Der Anteil der Patient*innen, die noch am Tag der Geburt in das Studienkrankenhaus und damit in die Beobachtung aufgenommen wurden, lag mit 73,2% noch etwas höher.

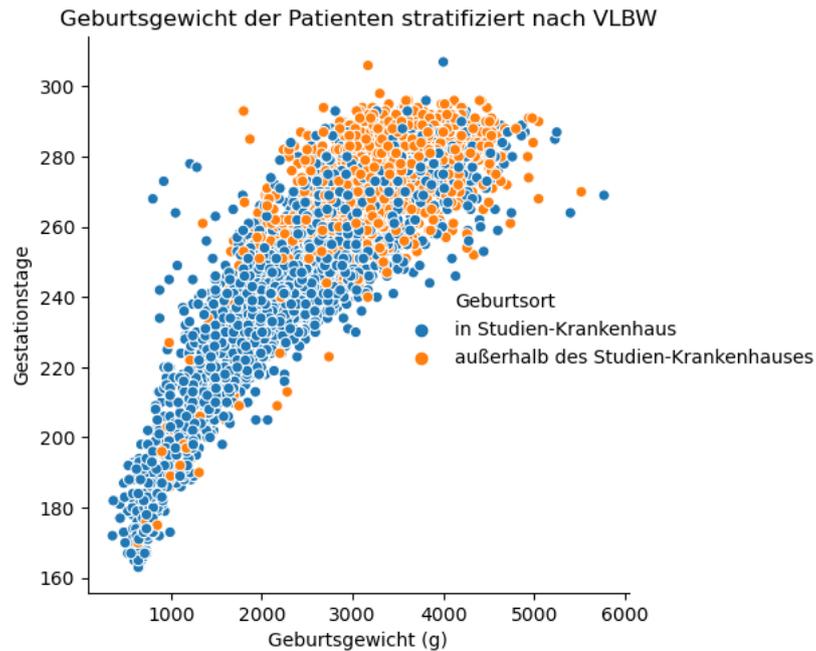


Abbildung 8: Geburtsgewicht der Patient*innen stratifiziert nach VLBW

Die primäre Fragestellung beinhaltet eine Beschreibung von Kenngrößen mit den Methoden der deskriptiven Statistik. Bei der Studienplanung war deutlich, dass entscheidende Kenngrößen auf seltenen Ereignissen (z.B. Bakterien durch bestimmte Erreger nach vorhergehendem Screening auf asymptomatische Kolonisation) beruhen und eine hinreichend genaue Abschätzung der Häufigkeit dieser Ereignisse auch nicht durch Sichtung der vorhandenen Literatur möglich war. Insbesondere war im Vorfeld der Anteil von Patient*innen nicht abschätzbar, bei dem studienrelevante Endpunkte beobachtbar sein würden. Da somit eine Fallzahlberechnung nicht anwendbar war, wurde ein möglichst großer Zeitrahmen der Erfassung stationärer Patient*innen von achteinhalb Jahren gewählt, um das Risiko nicht repräsentativer Ergebnisse zu reduzieren.

Nach Ende der Aufnahme neuer stationärer Patient*innen Mitte 2019 wurden die bereits aufgenommenen Patient*innen noch für bis zu drei Monate weiter beobachtet, um diese Nachbeobachtungszeit im Sinne des primären Endpunktes noch für die Erfassung eventuell auftretender Bakteriämien nutzen zu können. Die gesamte Studiendauer war erforderlich für die retrospektive Datenerfassung, die noch umfangreichere Datenerfassung in Echtzeit, die erforderlichen Laborarbeiten und die anspruchsvollen Auswertungen der großen Datensätze.

In unserer Beobachtungsstudie wurde jede*r neonatologische Patient*in mit stationärem Aufenthalt auf den teilnehmenden Stationen mit den erhobenen Daten in den Datensatz aufgenommen; Studienabbrüche gab es in diesem Sinne nicht.

Das Auftreten von endpunktrelevanten Ereignissen (z. B. Bakteriämien oder beobachtbare Transmissionen) ist jedoch mitbeeinflusst von der Dauer der kontinuierlichen Beobachtung pro Patient*in, also dessen/deren Liegedauer.

Die Dauer der kontinuierlichen, d.h. nicht durch Entlassungen und Wiederaufnahmen unterbrochenen Beobachtung in der Studie betrug im Mittel 20,4 Tage, mit einem Median von 11 Tagen. Die maximale kontinuierliche Beobachtungsdauer betrug 404 Tage. Die Verteilung der kontinuierlichen Beobachtungsdauer ist in Abbildung 9 dargestellt.

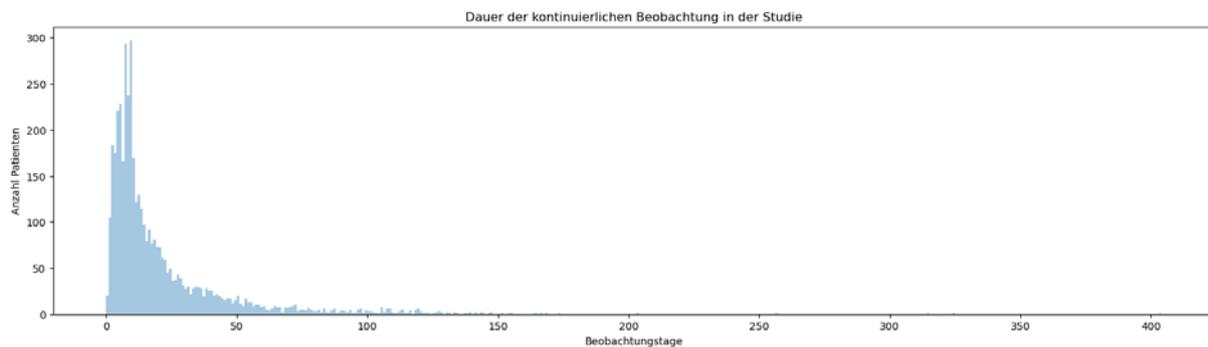


Abbildung 9: Dauer der kontinuierlichen Beobachtung in der Studie

Diese Abhängigkeit des Auftretens endpunktrelevanter Ereignisse von der Beobachtungsdauer pro Patient*in wurde bei der Bearbeitung aller Fragestellungen durch Auswahl geeigneter Bezugsgrößen berücksichtigt.

Wahrscheinlichkeiten der Vorhersage späterer Infektionen durch das KoS

Der positive prädiktive Wert eines KoS für eine spätere Bakteriämie mit dem gleichen Erreger liegt bei den betrachteten Erregern unter 0,2.

Der negative prädiktive Wert eines KoS für eine spätere Bakteriämie liegt demgegenüber über 0,99.

Das heißt, dass bei Auftreten von z. B. gramnegativen Erregern im KoS in weniger als 20% der Fälle nachfolgend ein Nachweis mit demselben Erreger in einer Blutkultur erfolgte.

Weitere Ergebnisse finden sich im Anhang mit den Detailergebnissen.

Kolonisationsdynamik in Bezug auf Lebensstap

Die häufigsten Bakterienspezies in absteigender Reihenfolge stellen *E. coli*, *E. cloacae*-complex, *K. oxytoca* und *K. pneumoniae* dar, deutlich seltener kommen *C. freundii* und *S. marcescens* vor, wie in Abbildung 10 dargestellt.

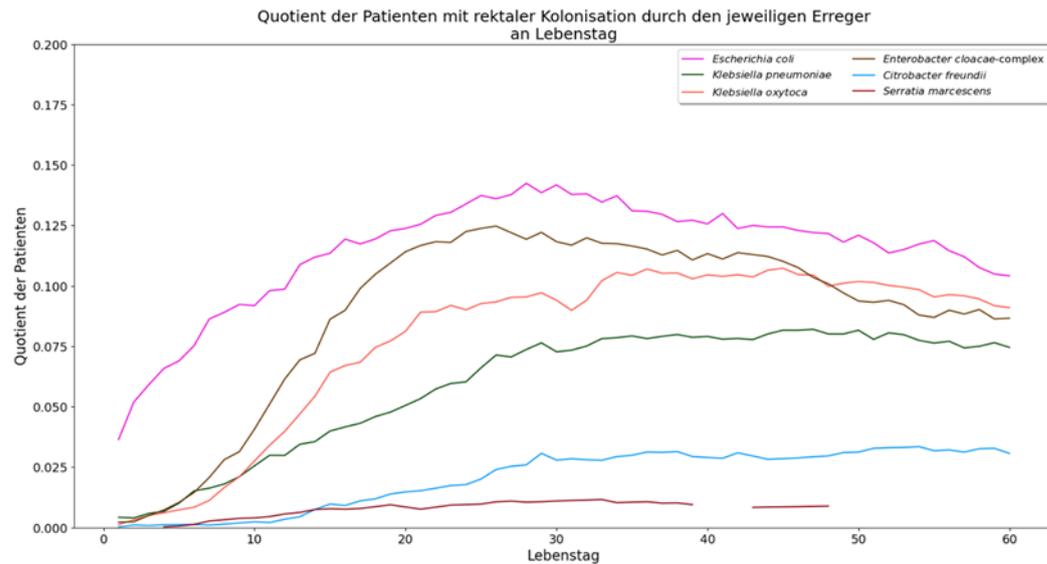


Abbildung 10: Quotient Patient*innen mit rektaler Kolonisation und Erreger

Das bedeutet, dass bei fehlendem Nachweis zum Beispiel einer bestimmten gramnegativen Erregerspezies in über 99% der Fälle in nachfolgenden Blutkulturen kein Nachweis eben dieser Erregerspezies erfolgt.

Weitere Ergebnisse finden sich im Anhang mit den Detailergebnissen.

Anteil von Transmissionen an epidemiologisch zusammenhängenden identischen Spezies

Für *K. pneumoniae* ergab sich dabei, dass - bezogen auf alle Patient*innen mit verwertbaren NGS-Daten - 28,4% Hinweise auf eine Transmission zeigen, wenn man für die Generierung eines Netzwerkes einen zeitlich überlappenden Zimmerkontakt ansetzt, 30,8%, wenn für die Generierung des Netzwerkes schon ein Stationskontakt ausreicht.

Für *E. coli* ergaben die Daten einen Anteil von 20,7% möglicher Transmissionen innerhalb von Clustern bei Anwendung eines gemeinsamen Zimmerkontaktes für die Generierung des Netzwerkes sowie 22,8% bei Anwendung eines gemeinsamen Stationskontaktes für die Generierung des Netzwerkes.

Diese Ergebnisse bedeuten, dass bei Nachweis der gleichen Bakterienspezies im KoS und einem epidemiologischen Zusammenhang der Patient*innen mit diesen Bakterienspezies in der Mehrzahl der Fälle keine Übertragung unter diesen Patient*innen erfolgte, erkennbar daran, dass mit der hochauflösenden Methode des Next Generation Sequencing (NGS) diese Bakterienstämme nicht näher miteinander verwandt waren. Je nachdem, ob für die Definition des epidemiologischen Zusammenhangs bereits der zeitlich überlappende Aufenthalt auf derselben Station ausreichte oder aber ein epidemiologischer Zusammenhang als zeitlich überlappende Aufenthalt im selben Zimmer definiert wurde, hatten, bezogen auf die beiden medizinisch wichtigen gramnegativen Bakterienspezies *E.*

coli und *K. pneumoniae*, immerhin 20,7% bis 30,8% der Patient*innen mit demselben Erreger in epidemiologischem Zusammenhang eng verwandte Bakterienstämme, so dass somit eine Übertragung zwischen diesen Patient*innen gut möglich ist.

Weitere Ergebnisse finden sich im Anhang mit den Detailergebnissen.

Vermehrter Einsatz von Antibiotika nach lediglich kolonisierendem MRE-Nachweis?

Der Anteil der Tage mit Antibiotikatherapie bezogen auf die Gesamtzahl der Tage unter Beobachtung lag bei 0,25 im Falle von fehlendem vorherigen Nachweis von Enterobacterales mit Drittgenerationscephalosporin-Resistenz, der Anteil lag bei 0,2, sofern im Vorfeld ein Nachweis von Enterobacterales mit Drittgenerationscephalosporin-Resistenz erfolgte.

Für alle Patient*innen wurde also erfasst, ob an einem Tag des stationären Aufenthaltes während der Studie eine Antibiotikatherapie erfolgte. Diese Tage wurden in Beziehung gesetzt zur Gesamtzahl der Tage, an denen die Patient*innen stationär waren. Verglichen wurden dabei Zeiträume ohne und mit vorherigem Nachweis von Enterobacterales mit Resistenz gegen Cephalosporine der dritten Generation. Wurden derartige Bakterien zuvor nachgewiesen, betrug der Anteil an Tagen mit Antibiotikagabe 20% und war somit nicht höher als in den Fällen, in denen derartige Bakterien vorher nicht detektiert wurden (25%).

Weitere Ergebnisse finden sich im Anhang mit den Detailergebnissen.

7. Beitrag für die Weiterentwicklung der GKV-Versorgung und Fortführung nach Ende der Förderung

Die hier vorliegende Studie kann bei der Klärung der Frage helfen, in welchem Ausmaß positive Effekte sowohl auf den/ die einzelne/-n Patient*in als auch durch Vermeidung von Ausbrüchen auf die Gesamtheit der Patientenpopulation zu erwarten sind.

Der Nachweis von gramnegativen Bakterien im KoS geht in unseren Daten nur sehr selten mit einer späteren Blutstrominfektion einher, ein Nachweis von gramnegativen Bakterien sagt eine spätere Blutstrominfektion somit nicht deutlich vorher. Wenngleich es sich bei unserer Untersuchung um eine retrospektive Studie an lediglich einem Zentrum handelt, vermuten wir, dass dieses Ergebnis auch an anderen Standorten und in anderen Studiendesigns analog ausfallen dürfte. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass der Nachweis von gramnegativen Bakterien im KoS nicht per se zu einer gegen diese Bakterien gerichteten Antibiotikatherapie führen sollte. Dementsprechende Fortbildungsmaßnahmen können also grundsätzlich sinnvoll sein.

Das INSIST-Projekt widmete sich auch der Frage, ob es Hinweise auf einen vermehrten Einsatz von Antibiotika infolge eines vorherigen Nachweises resistenter Bakterien im KoS

gebe. In unserer Studie haben wir diesbezüglich keinen Hinweis gefunden. Zu beachten ist jedoch, dass diese Fragestellung, ob mikrobiologische Befunde des KoS das Verschreibungsverhalten von Antibiotika beeinflussen, in einer retrospektiven Studie anfällig für Bias ist und an anderen Standorten variieren kann.

Die Studie konnte zeigen, dass ein Teil der Nachweise von Erregern im KoS durch Übertragungsereignisse erklärt werden kann. Somit ist das KoS durch den Nachweis von Erregern, die durch lediglich klinisch indizierte Probeentnahmen gar nicht hätten gefunden werden können, durchaus in der Lage, die Erkennung von Übertragungsereignissen und somit Ausbrüchen zu ermöglichen. Das KoS ist dabei die notwendige Voraussetzung zur Ausbruchserkennung, kann aber nur im Verbund mit Typisierungsmethoden Transmissionsereignisse und Ausbrüche verifizieren. Unsere Studie konnte den Anteil von gleichartigen Bakteriennachweisen innerhalb eines epidemiologischen, also räumlich-zeitlichen Zusammenhangs berechnen. Es ist wahrscheinlich, dass dieser Anteil sich an anderen Zentren unterscheiden könnte, weil Übertragungsereignisse von vielfältigen Faktoren (u. a. auch räumlichen Gegebenheiten) beeinflusst werden können.

Bei der Auswertung der komplexen Datensätze aus mikrobiologischen Daten aus unterschiedlichen Quellsystemen zusammen mit demographischen Daten und Bewegungsdaten der Patient*innen ist nochmal deutlich geworden, wie anspruchsvoll, gleichzeitig aber notwendig eine algorithmische Unterstützung und Visualisierung bei der Auswertung dieser Routinedatensätze ist. Eine EDV-unterstützte Auswertung zum Zwecke der Ausbruchserkennung erscheint sinnvoll, um den vorhandenen Datensatz im Sinne der Infektionsprävention besser ausschöpfen zu können.

Die Ergebnisse des INSIST-Projektes können helfen, knappe Ressourcen im Gesundheitssystem auf Maßnahmen mit hoher Effizienz zu fokussieren. Ausbruchsgeschehen sind bekanntermaßen sowohl ressourcen- als auch kostenintensiv. Betroffene Patient*innen müssen isoliert, Kontaktpatient*innen mindestens kohortenisoliert werden. Je nachdem, um welche Erreger es sich handelt, empfiehlt es sich, patientenbezogenes Pflegepersonal einzusetzen, welches in solchen Fällen für die Versorgung anderer Patient*innen dann nicht mehr zur Verfügung steht. Die Umsetzung eines solchen Vorgehens ist jedoch oftmals schwierig und aufgrund eines Mangels an Pflegefachkräften organisatorisch gar nicht umzusetzen. Können mithilfe des KoS frühzeitig Ausbruchssituationen erkannt und limitiert werden, bedeutet dies gleichzeitig eine gewisse Entlastung im stationären Alltag und somit optimale Nutzung und Verteilung der vorhandenen Ressourcen.

Limitationen des Projektes sind bei den einzelnen Fragestellungen im Ergebnisbericht bzw. Anhang mit Detailergebnissen ausführlich besprochen. Eine grundsätzliche Limitation des Projektes besteht darin, dass die Studie an einem einzelnen Zentrum durchgeführt wurde, bei einigen Fragestellungen jedoch mit einem nicht geringen Einfluss durch bauliche und organisatorische Eigenheiten an unterschiedlichen Zentren zu rechnen ist; ein solcher Einfluss ist insbesondere auf Transmissionereignisse anzunehmen. Untersucht wurden in diesem Projekt auch Fragestellungen, die durch Verhaltensmuster des medizinischen Personals mitbeeinflusst werden; auch hier ist mit einer Variabilität zwischen unterschiedlichen Zentren zu rechnen. Dies ist bei der Übertragung der Ergebnisse in andere Settings zu beachten, insbesondere bei Übertragungen der Ergebnisse zum Anteil von Transmissionen innerhalb von epidemiologisch-mikrobiologisch definierten Clustern und bei Ergebnissen zum Einfluss eines Screening-Nachweises von multiresistenten Erregern auf die nachfolgende Intensität eines Antibiotikaeinsatzes.

Der Innovationsgehalt des hier vorliegenden Projektes liegt konkret in

- i. der speziesspezifischen Analyse der positiven und negativen Prädiktion einer Infektion aus dem Kolonisationsnachweis und somit der Gewinnung genereller und speziesspezifischer Evidenz zu der ersten der beiden Grundhypothesen des KRINKO-Dokumentes („Infektionsprädiktion“) - damit gibt es erstmals eine wissenschaftliche Grundlage für die in diesem Dokument getroffenen Empfehlungen bzgl. des bakteriellen Kolonisationsscreening bei VLBW-Frühgeborenen;
- ii. der Erhebung einer generellen und speziesspezifischen Basisrate für Kolonisationen durch die im KoS erfassten Bakterienspezies sowie der algorithmischen Verknüpfung der mikrobiologischen Erregernachweise mit den Bewegungsdaten. Dadurch wurde es möglich Cluster von Patient*innen mit gleichartigen Speziesnachweisen bei epidemiologischem Zusammenhang zu definieren und den Anteil von Patient*innen mit klonal identischen und somit mutmaßlich übertragenen Erregern an diesen Clustern zu bestimmen, also abzuschätzen, wie hoch der Anteil an Übertragungen ist, die durch das KoS gefunden werden können (Grundhypothese 2 des KRINKO-Dokumentes);
- iii. der Untersuchung eines potentiell negativen Einflusses auf den Antibiotikaeinsatz im Sinne einer gesteigerten Antibiotikagabe als Reaktion auf den Nachweis von MR Bakterien als kolonisierende Bakterien.

Hinsichtlich der GKV-Versorgung illustrieren unserer Projektergebnisse, dass der Rückschluss auf einen Ausbruch aus dem aufgrund von individualmedizinischen Erwägungen finanzierten KoS alleine wenig spezifisch ist und eine Ergänzung durch eine

dem Nutzen der Gesamtpatient*innenpopulation dienenden Feintypisierung notwendig ist, um Ausbrüche aus den Daten ableiten zu können.

8. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Artelt T, Kaase M, Fenz D, Poklekowski S, Lange M, Küster H, Paul, Unkel S, Friede T, Eiffert H, Scheithauer S **INSIST: Impact des Neonatologie-Screenings auf Infektionsprävention/Senkung von Transmission.** Posterpräsentation, P220, 16. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung, 04.-06.10.2017, Berlin

Artelt T, Kaase M, Fenz D, Poklekowski S, Lange M, Küster H, Paul, Unkel S, Friede T, Eiffert H, Scheithauer S **INSIST: Impact des Neonatologie-Screenings auf Infektionsprävention/Senkung von Transmission.** Posterpräsentation, Kongress „Zwei Jahre Innovationsfonds – Impulsgeber für eine bessere Versorgung, Gemeinsamer Bundesausschusses (GBA), 28.05.2018, Berlin

Artelt T, Kaase M, Fenz D, Poklekowski S, Lange M, Küster H, Paul, Unkel S, Friede T, Eiffert H, Scheithauer S Neonatologisches Kolonisationscreening **INSIST**, in: Kolonisationscreening – Und nun? Vortrag, Joint Session GNPI/DGPI, 23.05.2019; 45. Jahrestagung der GNPI / 27. Jahrestagung der DGPI, 23.-25.05.2019, Leipzig

Artelt T, Kaase M, Küster H, Lange M, Horn S, Paul T, Unkel S, Eiffert H, Fenz D, Poklekowski S, Friede T, Scheithauer S **INSIST: Impact des Neonatologie-Screenings auf Infektionsprävention/Senkung von Transmission.** Posterpräsentation, DGSPJ-PO 13, 115. Jahrestagung der DGKJ / 71. Jahrestagung der DGSPJ / 57. Herbsttagung der DGKCH / 45. Jahrestagung der GNP / 41. Jahrestagung der BeKD, 11.-14.09.2019, München

Artelt T Auswirkungen des Neonatologie-Screenings auf Übertragungen von Erregern und Vermeidung von Infektionen. Vortrag, Symposium „Hygiene – Neonatologie“ Universitätsmedizin Göttingen (UMG), 27.09.2019, Göttingen

Fenz D Auswirkungen baulichen Designs auf Infektionsübertragungen und Opportunitätskosten am Beispiel eines Ausbruchs durch *Serratia marcescens* in der Neonatologie. Dissertation zur Erlangung des Bachelor-Titels B.A. Health Care Management, Göttingen 2019

Vortrag 15. KIT / 28. Jahrestagung der DGPI, Mannheim, 17.-20. Juni 2020

Verschiebung sämtlicher Präsentationen aus dem Jahr 2020 aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie auf das Jahr 2021:

Artelt T, Kaase M, Küster H, Lange M, Paul T, Unkel S, Eiffert H, Fenz D, Poklekowski S, Friede T, Scheithauer S Vorhersage von Blutstrominfektionen bei Nachweis von multiresistenten Erregern im neonatologischen Kolonisationsscreening. Vortrag, Sitzung ‚Pädiatrische Infektiologie‘ der DGPI, 18.06.2021; 15. KIT / 28. Jahrestagung der DGPI, 16.-19. Juni 2021, Mannheim/Online

Kaase M, Artelt T, Fenz D, Poklekowski S, Küster H, Paul T, Dieks JK, Groß U, Dudakova A, Unkel S, Friede T, Scheithauer S Influence of previous detection of Gram-negative Enterobacterales with resistance to third generation cephalosporins (3GCRE) in screening swabs on duration of antibiotic treatment in a neonatal intensive care unit. Posterpräsentation, 09.07.2021; 31st European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID), 09.-12. Juli 2021, Wien/Online

Vortrag 116. Jahrestagung der DGKJ / 72. Jahrestagung der DGSPJ / 58. Herbsttagung der DGKCH / 46. Jahrestagung der GNP / 42. Jahrestagung der BeKD, Berlin, 16.-19. September 2020

Verschiebung sämtlicher Präsentationen aus dem Jahr 2020 aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie auf das Jahr 2021:

Artelt T, Kaase M, Küster H, Lange M, Paul T, Unkel S, Eiffert H, Fenz D, Poklekowski S, Friede T, Scheithauer S Infektionsprädiktion 2.0 - das mikrobiologische Kolonisationsscreening und Infektionen. Vortrag, Sitzung ‚Neonatale Infektion mit Schwerpunkt Hygiene‘, DGKJ Interdisziplinär, 08.10.2021; 116. Jahrestagung der DGKJ / 72. Jahrestagung der DGSPJ / 58. Herbsttagung der DGKCH / 46. Jahrestagung der GNP / 42. Jahrestagung der BeKD, 06.-09. Oktober 2021, Berlin/Hybrid

Hautkappe M Ch Vorhersage von Infektionen auf der neonatologischen Intensivstation anhand des routinemäßigen mikrobiellen Kolonisationsscreenings. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades für Humanmedizin der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen, Göttingen, Einreichung 2021

[Homepage Institut für Krankenhaushygiene und Infektiologie der UMG](https://hyg-infekt.umg.eu/)

<https://hyg-infekt.umg.eu/>

Akronym: INSIST

Förderkennzeichen: 01VSF16051

9. Anlagen

Anlage: Detailergebnisse des INSIST-Projektes

Anlage: Detaillerggebnisse des INSIST-Projektes

Fragestellung: Wahrscheinlichkeiten der Vorhersage späterer Infektionen durch das KoS

In der Auswertung wurde auf die Infektionsentität der Blutstrominfektion durch gramnegative Bakterien sowie *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus agalactiae* fokussiert. Vorteil dieser Operationalisierung ist, dass ein Blutkulturnachweis mit derartigen Bakterienspezies ein hinreichend sicheres Surrogat für eine bakterielle Blutstrominfektion durch diese Erreger ist. Zudem lässt sich bei dieser Operationalisierung der Datensatz algorithmisch und damit objektiver und weniger fehleranfällig auswerten.

Die Gesamtzahl der aeroben Blutkulturflaschen - fast ausschließlich pädiatrische Blutkulturflaschen - normiert auf die Gesamtzahl der Studienpatient*innen betrug 0,353, normiert auf die Patiententage aller Studienpatient*innen 0,159.

Im Jahresverlauf zeigte sich für beide Kennzahlen eine gewisse Schwankung mit der niedrigsten Rate in 2011 und der höchsten Rate in 2018 [Abbildung 1, Abbildung 2].

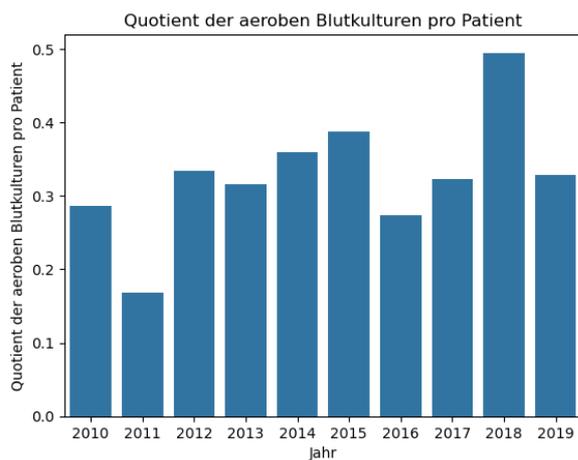


Abbildung 1: Quotient aerobe Blutkulturen pro Patient*in

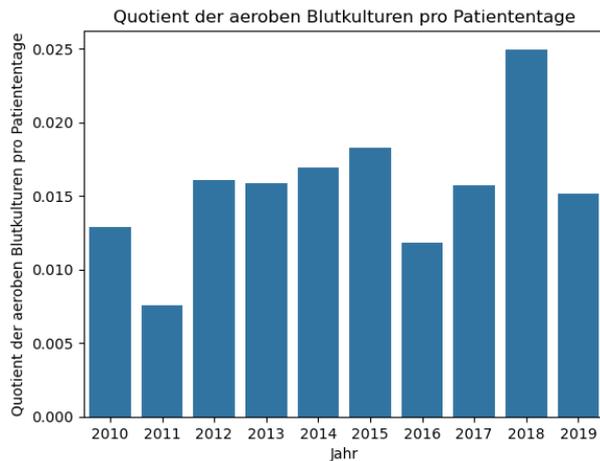


Abbildung 2: Quotient aerobe Blutkulturen pro Patiententage

Eine zentrale Fragestellung der Studie war, inwieweit Ergebnisse des KoS eine spätere Infektion vorhersagen können. Hierzu wurden Blutkulturnachweise von gramnegativen und ausgewählten grampositiven Erregern ausgewertet, deren Nachweise gemeinhin nicht in Verbindung mit Kontaminationen bei Blutkulturabnahme gebracht werden, sondern als hinweisend auf eine wirkliche Infektion gelten. Bei der Auswertung wurde strikt auf die zeitliche Reihenfolge geachtet, d. h. es wurden nur solche Pärchen aus KoS-Ergebnis und Blutkultur-Nachweis in die Berechnungen einbezogen, bei denen der Blutkulturnachweis nach dem KoS-Nachweis desselben Erregers erfolgte. Um die klinische Situation noch besser abzubilden, wurde eine Befundlaufzeit von zwei Tagen angenommen und zum Entnahmedatum des KoS-Abstriches dazu berechnet.

Im Rahmen einer deskriptiven statistischen Auswertung wurden die Kennzahlen für die Sensitivität, Spezifität, den positiven prädiktiven Wert und den negativen prädiktiven Wert inklusive Konfidenzintervall berechnet.

Zur Sensitivität eines vorherigen KoS-Ergebnisses hinsichtlich einer Bakteriämie ließen sich naturgemäß keine belastbaren Aussagen treffen: Da es für die gramnegativen Bakterienspezies jeweils nur weniger als fünf Bakteriämien in der Studienpopulation gab, fielen die Konfidenzintervalle entsprechend breit aus [Abbildung 3].

Sensitivität eines Screening-Nachweises für spätere Blutkultur mit demselben Erreger
(95% Konfidenzintervall)

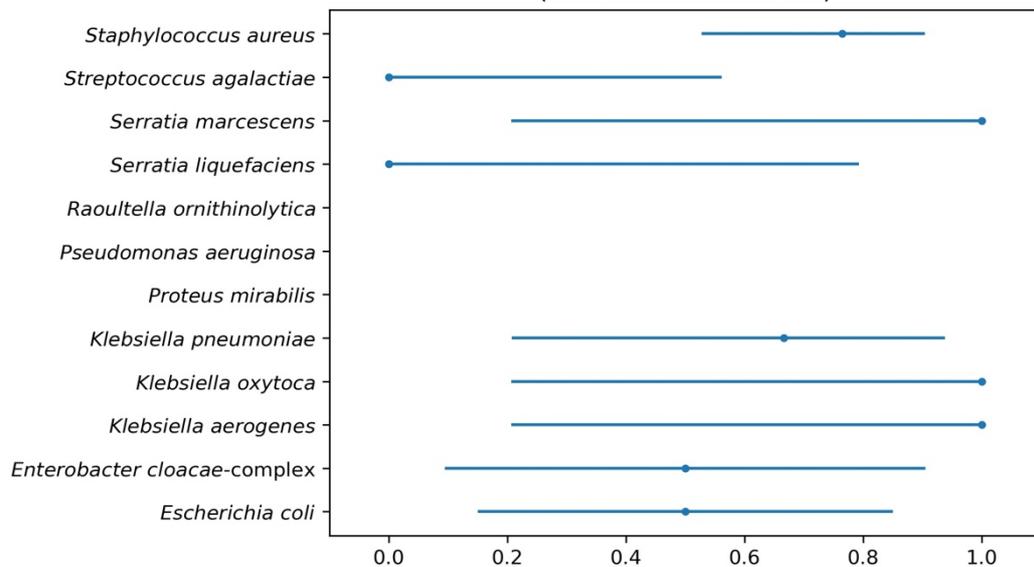


Abbildung 3: Sensitivität eines Screening-Nachweises für spätere Blutkultur mit demselben Erreger

Die Spezifität eines KoS-Nachweises fiel teilweise recht hoch aus, dürfte aber dann im Wesentlichen des grundsätzlich seltenen Auftretens bestimmter Erreger geschuldet sein [Abbildung 4]. Hierbei sollte beachtet werden, dass die Skala ab 0,6 beginnt. Mit *A. baumannii*-complex sind dabei die Einzelspezies *A. baumannii*, *A. pittii* und *A. nosocomialis* gemeint, die mit den verwendeten Identifizierungsmethoden während des überwiegenden Studienzeitraums nicht voneinander abgegrenzt werden konnten und daher unter der Bezeichnung *A. baumannii*-complex zusammengefasst wurden.

Spezifität eines Screening-Nachweises für spätere Blutkultur mit demselben Erreger (95% Konfidenzintervall)

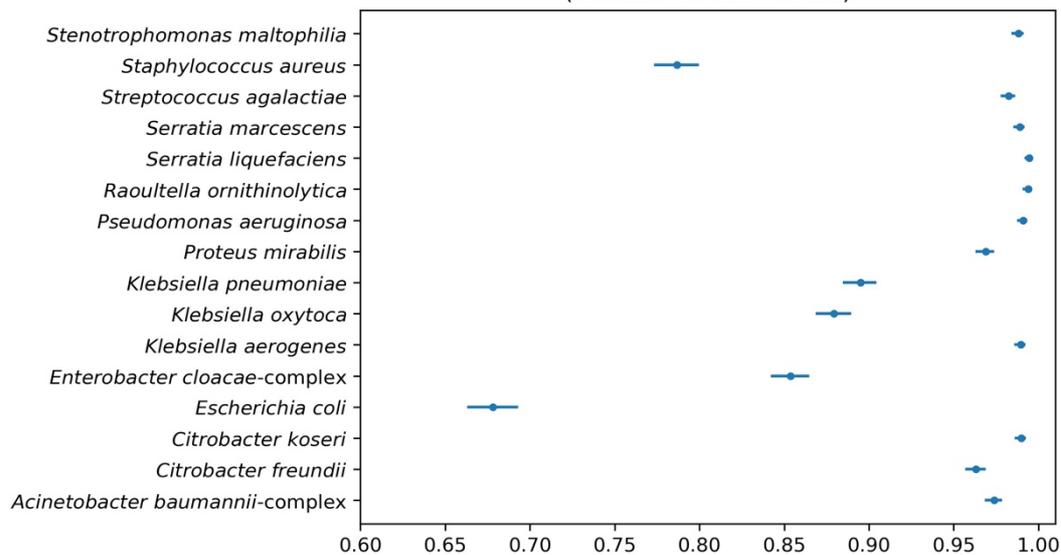


Abbildung 4: Spezifität eines Screening-Nachweises für spätere Blutkultur mit demselben Erreger

Für die klinische Praxis letztlich am bedeutendsten sind jedoch der positive prädiktive Wert (PPV) und der negative prädiktive Wert (NPV).

Abbildung 5 zeigt, dass der PPV für die Vorhersage einer Bakteriämie in allen Fällen auch unter Berücksichtigung des Konfidenzintervalls unter 0,2 liegt und somit für klinische Entscheidungen unbrauchbar erscheint: aus einem positiven KoS kann nicht auf eine später mit demselben Erreger auftretende Bakteriämie geschlossen werden.

Positiver prädiktiver Wert (PPV) eines Screening-Nachweises für spätere Blutkultur mit demselben Erreger (95% Konfidenzintervall)

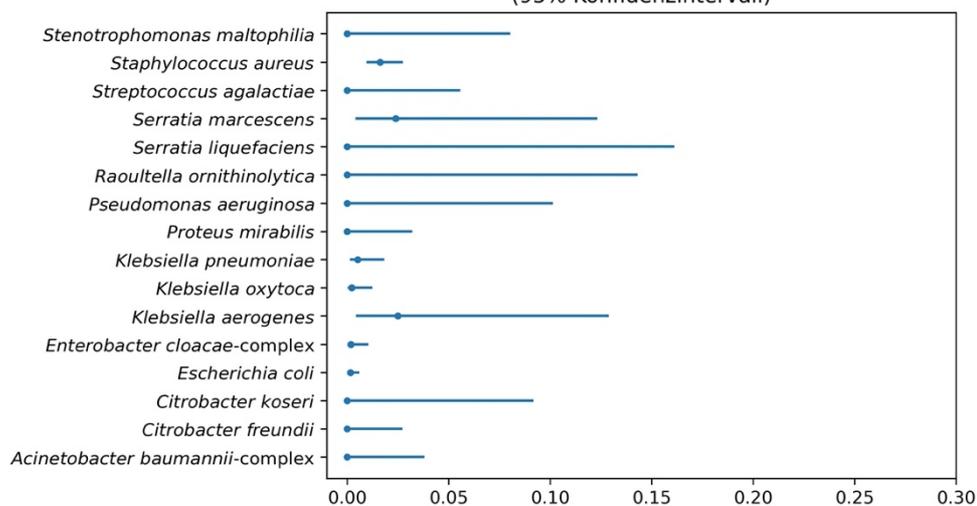


Abbildung 5: Positiver prädiktiver Wert eines Screening-Nachweises für spätere Blutkultur mit demselben Erreger

Der negative prädiktive Wert eines KoS für eine spätere Bakteriämie mit demselben Erreger liegt demgegenüber für alle Erreger sehr hoch, man beachte die Skalierung in Abbildung 6. Dieser hohe NPV erklärt sich zwanglos aus der Seltenheit von Bakteriämien.

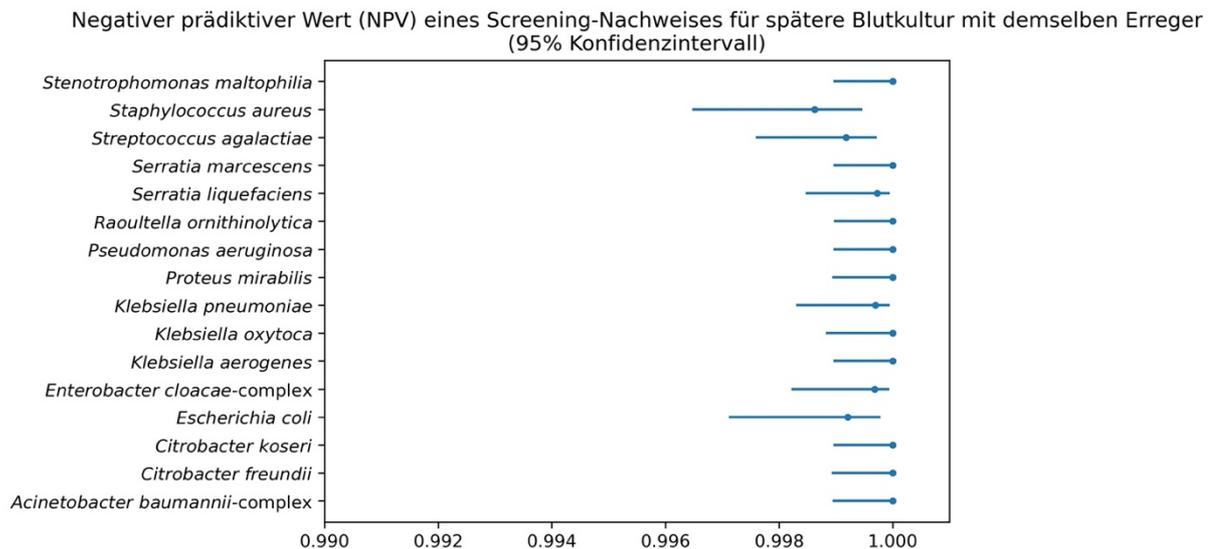


Abbildung 6: Negativer prädiktiver Wert eines Screening-Nachweises für spätere Blutkultur mit demselben Erreger

In Zusammenschau ist Vorsicht geboten bei einer Modifikation einer leitliniengemäßen Therapie bei Bakteriämie-Verdacht und noch ausstehendem Ergebnis der Blutkultur. Wegen des niedrigen PPV erscheint eine Fokussierung auf im vorhergehenden KoS nachgewiesene Erreger riskant.

Für die Beurteilung der Ergebnisse sind einige Limitationen zu beachten.

Einerseits können solche Limitationen präanalytisch bedingt sein durch interindividuell unterschiedlich durchgeführte Analabstriche. Zusätzlich ist in den Empfehlungen zum KoS der Untersuchungsauftrag an die mikrobiologischen Laboratorien nicht klar eingegrenzt und lässt Interpretationsspielräume offen. Während eine Untersuchung auf gramnegative Bakterien - und zwar nicht nur solche mit Resistenzeigenschaften - gefordert wird, ist nicht ganz klar, wie genau diese Untersuchung ausgestaltet werden soll. So wird beispielsweise offengelassen, ob auch bei geringer Zahl von Kolonien auf dem Agar eine Speziesidentifizierung und Resistenztestung erfolgen soll. Weiterhin bleibt unklar, in wieweit bei unterschiedlichen Koloniemorphologien auf einer Agarplatte wirklich jede Koloniemorphologie durch Subkultivierungen bis zur

Speziesebene identifiziert werden soll oder solche ressourcenaufwändigen Schritte einer dominierenden Koloniemorphologie vorbehalten sein sollen. Daraus können sich auch bei einer monozentrischen Studie aufgrund des langen Studienzeitraums interindividuell leicht abweichende Prozessierschritte im mikrobiologischen Labor ergeben. All diese Faktoren könnten eine reduzierte Sensitivität für den Nachweis bestimmter Bakterienspezies erklären.

Da das KoS nur punktuell, nämlich einmal wöchentlich durchgeführt wurde, kann der Beginn einer Kolonisation mit einem Erreger nicht klar festgelegt werden. Aus pragmatischen Gründen wurde in der obigen Auswertung der Beginn einer Kolonisation als das Datum des Erstnachweises definiert, wohlwissend, dass die Kolonisation auch in den Tagen zuvor seitdem letzten noch negativen KoS eingesetzt haben könnte.

Des Weiteren kann diese Studie Aussage zur Vorhersage eines KoS-Ergebnisses für spätere Bakteriämien machen, jedoch nicht zur Vorhersage anderer Infektionen wie Pneumonien oder Harnwegsinfektionen. Hintergrund für die Entscheidung, sich auf die Vorhersage von späteren Bakteriämien zu fokussieren war, dass es schwierig bis unmöglich ist, in einer retrospektiven Beobachtungsstudie bei neonatologischen Patient*innen das Vorliegen anderer Infektionen als Bakteriämien mit hinreichender Exaktheit zu definieren.

Eine weitere Limitation unserer Studie ist, dass die Diagnose einer Bakteriämie stark von der Abnahmerate von Blutkulturen abhängig ist, die - wie in einer solchen mehrjährigen Studie durchaus zu erwarten - Schwankungen unterworfen ist.

Fragestellung: Kolonisationsdynamik in Bezug auf Lebensstag

Eine Fragestellung der Studie war die Frage nach der Kolonisationsdynamik, also danach, welche Bakterienspezies in Abhängigkeit vom Lebensstag bei Kindern unter den Bedingungen einer neonatologischen Intensivstation dominieren.

Auch diese Fragestellung erforderte eine deskriptive statistische Auswertung.

Für die Auswertung wurde der Erstnachweis mit dem jeweiligen Erreger als Beginn der rektalen Kolonisation angenommen. Sodann wurde für jeden Lebensstag der Quotient aus der Anzahl der Patient*innen mit einer rektalen Kolonisation durch den jeweiligen Erreger und der Anzahl der Patient*innen, die an oder nach diesem

Lebenstag noch ein weiteres rektales KoS hatten, demnach also noch unter Beobachtung standen, gebildet. In Abbildung 7 und Abbildung 8 werden diese Quotienten für die Bakterienspezies *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae-complex*, *C. freundii* und *S. marcescens* dargestellt. Da mit zunehmender Zahl der Lebensstage die Anzahl der unter Studienbeobachtung stehenden Patient*innen niedriger wird, vergrößern sich die Konfidenzintervalle entsprechend [Abbildung 8].

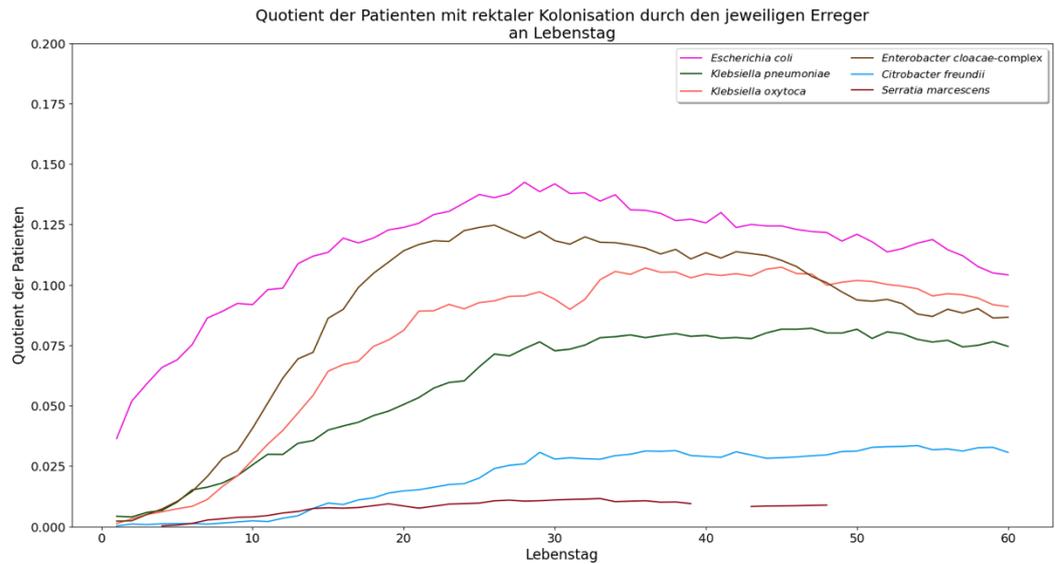


Abbildung 7: Quotient Patient*innen mit rektaler Kolonisation und Erreger

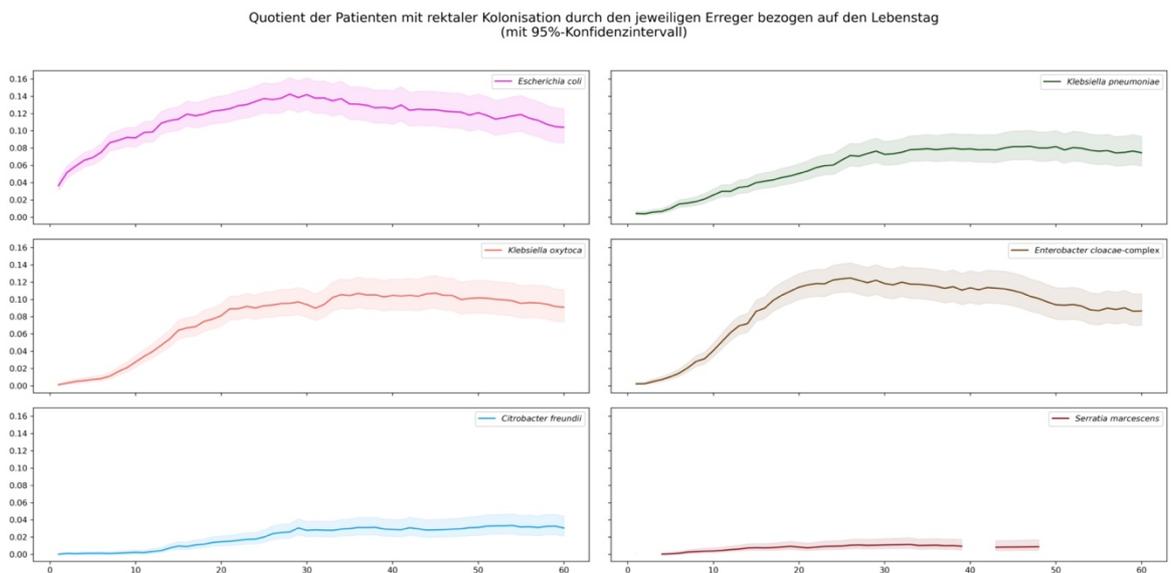


Abbildung 8: Quotient Patient*innen mit rektaler Kolonisation, Erreger und 95%-Konfidenzintervall

Als Limitation wie bei der Darstellung der Wahrscheinlichkeiten der Vorhersage späterer Infektionen durch das KoS ist bereits dargestellt worden ist, muss beachtet werden, dass wegen präanalytischer und methodeninhärenter Faktoren nicht immer mit einer hohen analytischen Sensitivität der mikrobiologischen Diagnostik gerechnet werden kann.

Die häufigsten Bakterienspezies in absteigender Reihenfolge stellen *E. coli*, *E. cloacae*-complex, *K. oxytoca* und *K. pneumoniae* dar, deutlich seltener kommen *C. freundii* und *S. marcescens* vor. Für andere gramnegative Bakterienspezies wie *A. baumannii*-complex, *C. koseri*, *K. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *R. ornithinolytica*, *S. liquefaciens* oder *S. maltophilia* wurde wegen der sehr geringen Zahlen auf eine Darstellung verzichtet.

Die Kolonisation mit *E. coli* kann sehr früh nach der Geburt einsetzen, während für andere Erreger ein Anstieg der Rate anal kolonisierter Kinder erst nach dem fünften Lebensjahr deutlich wird.

Fragestellung: Anteil von Transmissionen an epidemiologisch zusammenhängenden identischen Spezies

Zwischen März 2017 und Juli 2019 wurde eine Asservierung von Enterobacterales aus KoS-Untersuchungen sowie klinischen Materialien vorgenommen. Der Aufbau einer entsprechenden Sammellogistik zwischen räumlich und organisatorisch getrennten Laboratorien mit unterschiedlichen Laborinformationssystemen war naturgemäß mit erheblichem Aufwand verbunden und die Asservierung gelang nicht in allen Fällen. Bei *K. pneumoniae* konnten von 67% der Patient*innen Isolate asserviert und mittels Ganzgenomsequenzierung untersucht werden, bei *E. coli* gelang eine Asservierung von Isolaten bei 54% der Patient*innen. Die mittels Ganzgenomsequenzierung charakterisierten Isolate stammten zum überwiegenden Teil aus KoS-Materialien.

Für die Auswertung wurde zunächst eine Netzwerkanalyse mittels des Python-Pakets NetworkX vorgenommen: Jeder Pat. Mit einer bestimmten Bakterienspezies stellte dabei einen Netzwerkknoten (Node) dar und war im Falle von zeitlich überschneidenden Aufenthalten im selben Zimmer oder bei weniger granulärem Auswertemodus in derselben Station über eine Netzwerkkante (Edge) mit einem oder mehreren anderen Patienten verbunden. Für die Erstellung des Netzwerkes wurde die

Annahme getroffen, dass die Kolonisation mit dem Erreger einen Tag nach dem letzten vorhergehenden negativen Screening begann oder – falls ein solches nicht vorlag – zwei Tage vor dem erstmaligen Erregernachweis. Die durch Edges miteinander verbundenen Nodes in diesem Netzwerk stellen zeitlich-epidemiologische Cluster dar, in Abbildung 9 ist ein solches Netzwerk für mit *K. pneumoniae* kolonisierte Kinder im Zeitraum zwischen März 2017 und Juli 2019 dargestellt. Erkennbar sind zahlreiche einzeln liegende Netzwerkknoten, die Pat. Entsprechen, für die es keine erkennbare Verknüpfung mit anderen durch *K. pneumoniae* kolonisierten Pat. über zeitlich überschneidende Aufenthalte im selben Patientenzimmer gibt. Daneben zeigt die Abbildung jedoch auch miteinander verknüpfte Netzwerkknoten, also Cluster von Pat., die untereinander durch zeitlich überschneidende Aufenthalte im selben Zimmer epidemiologische Zusammenhänge haben.

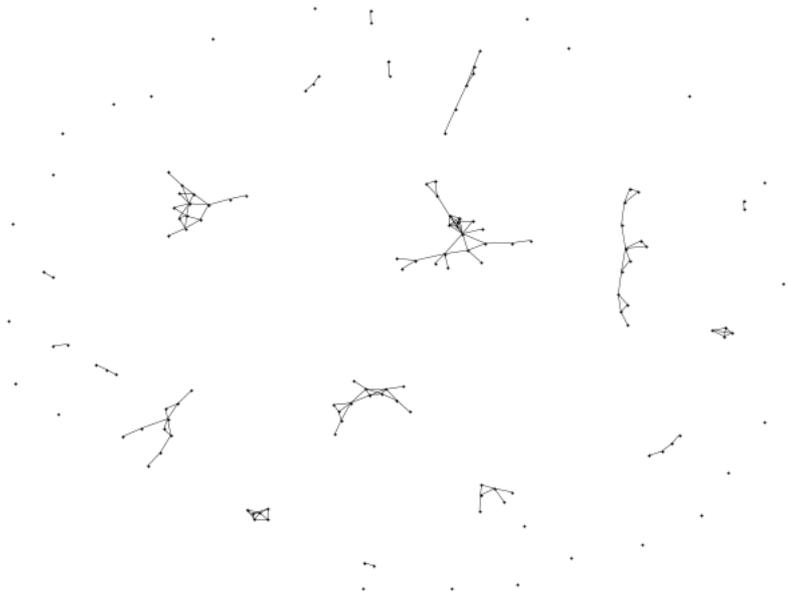


Abbildung 9: Exemplarische Darstellung eines Netzwerkes von Pat. mit Kolonisierung durch *K. pneumoniae* und zeitlich überschneidenden Aufenthalten im selben Patientenzimmer

Für jedes dieser epidemiologischen Cluster wurde im Weiteren ausgewertet, wieviele der im Cluster enthaltenen Pat. einen identischen Complex Type in der Ganzgenomsequenzierung hatten. Ein identischer Complex Type wurde als Surrogat für klonale Identität und die Möglichkeit einer Transmission genommen.

Für *K. pneumoniae* ergab sich dabei, dass - bezogen auf alle Patient*innen mit verwertbaren NGS-Daten - 28,4% Hinweise auf eine Transmission zeigen, wenn man

für die Generierung eines Netzwerkes einen zeitlich überlappenden Zimmerkontakt ansetzt, 30,8%, wenn für die Generierung des Netzwerkes schon ein Stationskontakt ausreicht.

Für *E. coli* ergaben die Daten einen Anteil von 20,7% möglicher Transmissionen innerhalb von Clustern bei Anwendung eines gemeinsamen Zimmerkontaktes für die Generierung des Netzwerkes sowie 22,8% bei Anwendung eines gemeinsamen Stationskontaktes für die Generierung des Netzwerkes. Dieser Anteil schwankte über die Zeit erheblich, wenn man den dargestellten Algorithmus in einem sich bewegenden 4-Wochen-Fenster über den Datensatz laufen lässt.

Eine Schlussfolgerung ist, dass das KoS durchaus die Erkennung von Transmissionen ermöglicht, allerdings nur in Verbindung mit ressourcenintensiven hochauflösenden Typisierungsverfahren wie der Ganzgenomsequenzierung. Für die beiden oben dargestellten Spezies war - über die gesamte Periode mit Ganzgenomsequenzierung gemittelt betrachtet - der überwiegende Teil der Patient*innen in zeitlich-epidemiologischem Kontext zu anderen Patient*innen mit derselben Spezies nach Anwendung von Typisierungsverfahren ohne Hinweis auf Transmissionsereignisse.

Limitationen der Untersuchungen sind, dass bei eingeschränkter Sensitivität des KoS nicht alle Patient*innen erkannt werden und diese damit für die oben dargestellte Netzwerkanalyse nicht zur Verfügung stehen. Des Weiteren sind durch fehlende asservierte Isolate bei einigen Patient*innen auch die Daten zur cgMLST lückenhaft, so dass nicht alle Fälle von möglichen Transmissionen erkannt werden können. Die oben dargestellten Ergebnisse sind daher nicht auf die Größe der epidemiologischen Cluster normiert, sondern auf die Anzahl der tatsächlich vorhandenen cgMLST-Ergebnisse in den Clustern.

Eine weitere Limitation ist, dass entsprechende Analysen für andere Spezies noch in Arbeit sind und daher noch ausstehen. Hintergrund ist, dass es weder für *E. cloacae*-complex noch für *C. freundii*, *S. marcescens* oder *K. oxytoca* schon international anerkannte cgMLST-Schemata gibt und der Aufbau eigener sogenannter ad hoc-cgMLST Schemata wegen dafür notwendiger bioinformatischer Vorarbeiten zeitaufwändig ist.

Fragestellung: Vermehrter Einsatz von Antibiotika nach lediglich kolonisierendem MRE-Nachweis?

Es ist denkbar, dass die Detektion von multiresistenten Erregern in Screening-Materialien die Behandler beeinflusst, sich für eine Antibiotika-Therapie oder eine längere Antibiotikatherapie zu entscheiden, obwohl der Nachweis von multiresistenten Erregern bei derartigen Entnahmelokalisationen in primär nicht-sterilen Bereichen solche Therapieentscheidungen nicht notwendigerweise rechtfertigen würde.

Die Fragestellung wurde fokussiert auf Enterobacterales mit Resistenz bei Cephalosporinen der dritten Generation (3GCRE). Diese Operationalisierung deckt sich weitestgehend mit der Kombination aus 3MRGN und 4MRGN entsprechend der in Deutschland aufgrund von KRINKO-Empfehlungen gebräuchlichen Nomenklatur, ist aber international verständlicher. Zudem waren andere MREs wie MRSA, VRE sowie *P. aeruginosa* und *A. baumannii*-complex mit entweder 3MRGN- oder 4MRGN-Klassifizierung im Datensatz selten. Im Datensatz gehörten 3GCRE am häufigsten zu den Spezies *E. coli*, *E. cloacae*-complex, *C. freundii* und *K. pneumoniae*.

Für jeden Pat. im Datensatz wurde mit dem Python-Paket Pandas berechnet, ob und ggf. wann ein Erstnachweis eines 3GCRE erfolgte. Da im Datensatz das Befunddatum nicht enthalten ist, wurden zum Abnahmedatum zwei Tage addiert, um der Befundlaufzeit Rechnung zu tragen. Dieses Datum wurde als das Datum festgelegt, ab dem ein 3GCRE-Nachweis Therapieentscheidungen beeinflussen könnte.

In unserer Studie wurden indirekte Hinweise aus dem Datensatz verwendet, um die obige Fragestellung zu bearbeiten, nämlich die Höhe des CRP-Wertes zum Zeitpunkt eines Therapiebeginns sowie die Dauer einer Antibiotikatherapie, beides kontrastierend ohne und mit vorhergehendem 3GCRE-Nachweis.

Im Datensatz sind CRP-Werte zum Zeitpunkt des Therapiebeginns erfasst.

Die Höhe der CRP-Werte wurde vergleichend zwischen der Gruppe bei Therapiebeginn ohne oder mit vorhergehendem 3GCRE-Nachweis graphisch in Form eines Letter-Value-Plots aufgetragen (siehe Abbildung 10). Würde ein vorheriger 3GCRE-Nachweis häufiger zu nicht indiziertem Antibiotika-Einsatz führen, wäre in der

Gruppe mit Therapiebeginn bei vorhergehendem 3GCRE-Nachweis eine Häufigkeitsverteilung der CRP-Werte mit Tendenz zu niedrigen, unauffälligeren Werten zu erwarten. Diese ist nicht erkennbar.

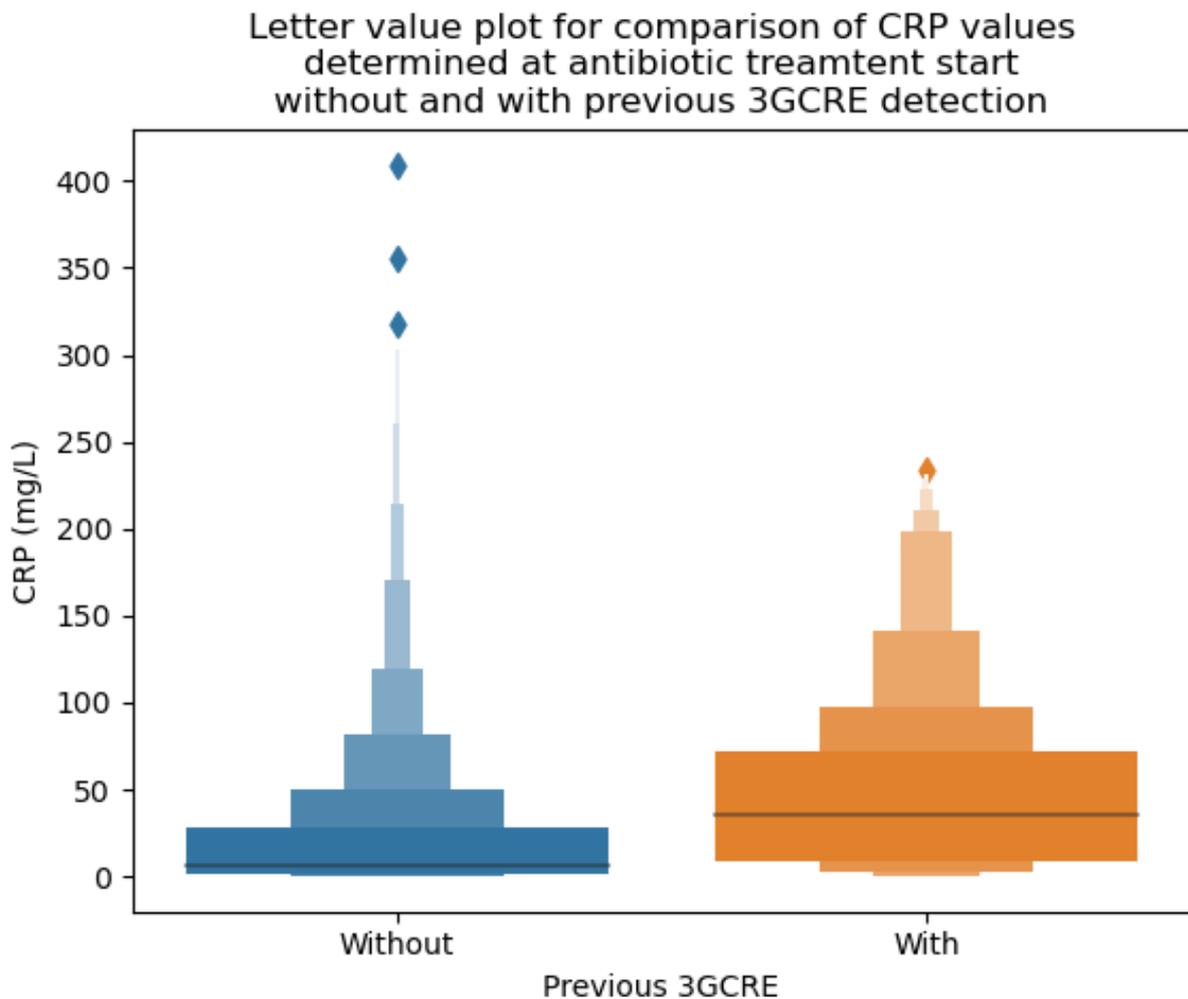


Abbildung 10: Letter-Value-Plot der CRP-Werte ohne und mit vorherigem 3GCRE-Nachweis

Die Werte wurden anhand des folgenden Modells mittels bayesscher Inferenz verglichen:

$$Y1 \sim \text{Binomial}(N1, p1)$$

$$p1 \sim \text{Beta}(1, 1)$$

$$Y0 \sim \text{Binomial}(N0, p0)$$

$$p0 \sim \text{Beta}(1, 1)$$

$$p_diff = p1 - p0$$

Dabei steht Y für die Anzahl von Therapiebeginnen mit einem CRP-Wert $\leq 4,1$ mg/L bezogen auf N Therapiebeginne insgesamt. Ein 3GCRE-Nachweis vor

Therapiebeginn ist durch 1 gekennzeichnet, das Fehlen eines solchen 3GCRE-Nachweises vor Therapiebeginn durch 0. Als A-priori-Verteilung wurde eine uniforme Beta-Verteilung gewählt.

Die A-posteriori-Wahrscheinlichkeitsverteilung der Differenzen von p_1 und p_0 wurde konjugativ ermittelt und ist in Abbildung 11 dargestellt. Das 94%-Intervall der höchsten Posterior-Dichte ist dabei klar unterhalb von Null. Es zeigt sich somit kein höherer Anteil normaler CRP-Werte zu Therapiebeginn bei vorherigem 3GCRE-Nachweis.

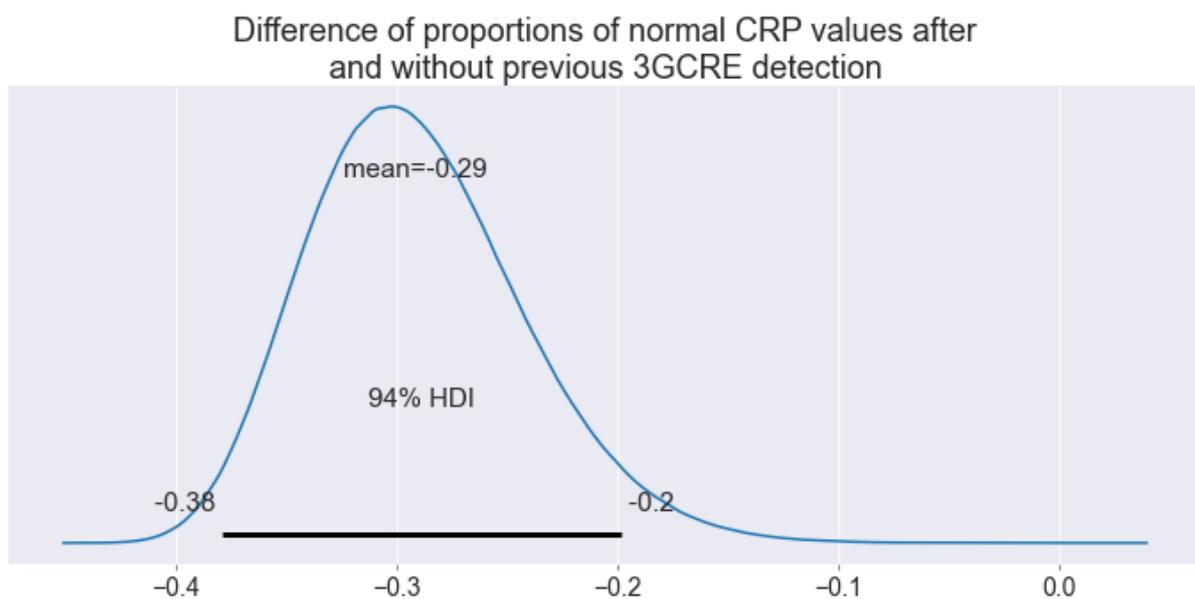


Abbildung 11: Anteil normaler CRP-Werte: Differenz der A-posteriori-Verteilungen für Antibiotikabeginne nach und ohne vorherigen 3GCRE-Nachweis

Mittels des Python-Pakets Pandas wurde für jeden Patienten und jeden Patiententag ermittelt, ob dieser Tag nach einer Befundübermittlung eines 3GCRE-Nachweises lag und ob an dem Tag eine Antibiotikatherapie erfolgte. Somit konnte getrennt nach fehlendem oder stattgehabtem vorherigen 3GCRE-Nachweis die Dauer einer Antibiotikatherapie im Zähler bezogen auf die Beobachtungstage im Nenner berechnet werden.

Diese Verhältnisse sind in Abbildung 12 in einem Histogramm vergleichend für fehlende oder stattgehabte vorherige 3GCRE-Nachweise dargestellt. Bei starkem Einfluss eines 3GCRE-Nachweises auf einen nicht-indizierten Antibiotikaeinsatz gemessen als Antibiotikatherapiedauer wäre eine Häufigkeitsverteilung hin zu hohen Quotienten aus Antibiotikatherapiedauer und Beobachtungsdauer zu erwarten bei

vorherigem 3GCRE-Nachweis. Eine solche Tendenz ist jedoch in Abbildung 12 nicht zu erkennen.

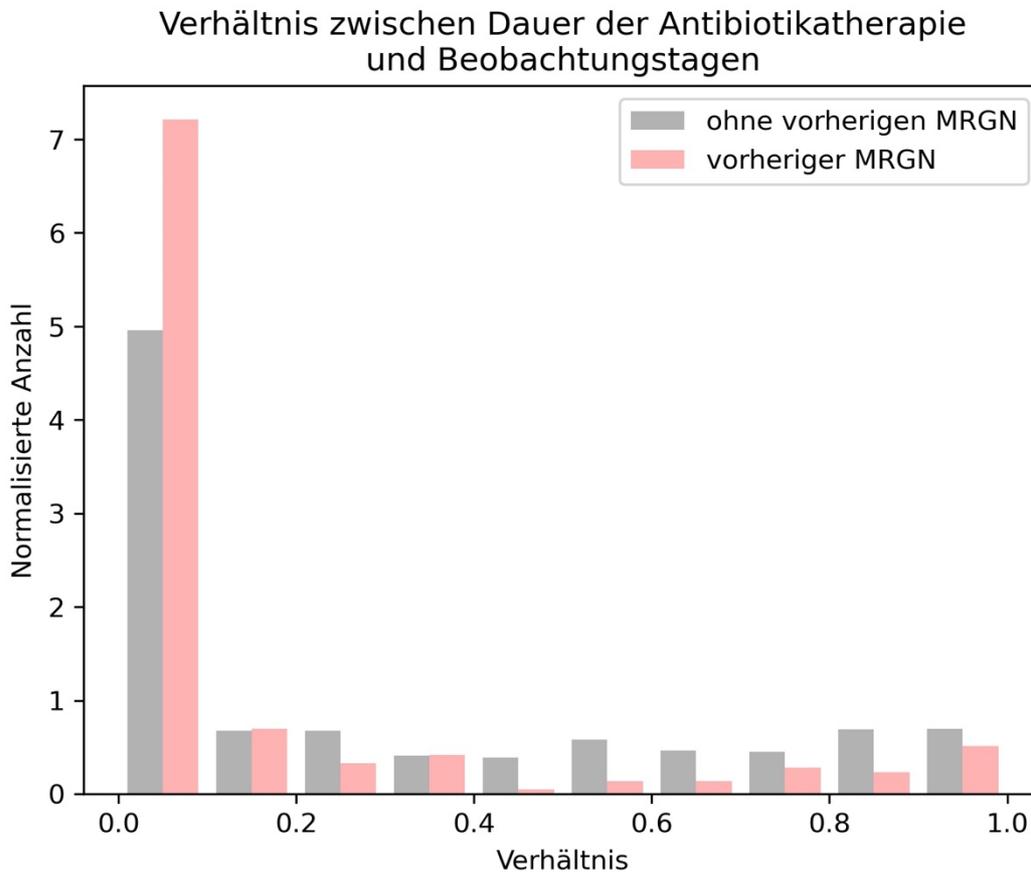


Abbildung 12: Histogramm der Verhältnisse zwischen Antibiotikatherapiedauer und Beobachtungstagen

Eine bayessche Analyse der Zahlen wurde durchgeführt mit einer binomischen Likelihood-Funktion sowie einer uniformen Beta-Funktion mit $\alpha = 1$, $\beta = 1$ als A-priori-Verteilung. Die A-posteriori-Verteilung ohne vorherige 3GCRE-Detektion wurde subtrahiert von der A-posteriori-Verteilung mit vorheriger 3GCRE-Detektion. Die Ergebnisse für die Gesamtdaten sowie für Subgruppen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Antibiotikatherapietage bezogen auf Beobachtungstage

	No previous 3GCRE				Previous 3GCRE				Posterior of difference			
	Number of patients	Y0	N0	Ratio	Number of patients	Y1	N1	Ratio	Mean	SD	HDI 3%	HDI 97%
Total	4295	22312	89445	0.25	215	1196	5986	0.2	-0.050	0.005	-0.060	-0.040
Birth weight < 1500 g	548	6759	33142	0.2	82	422	3545	0.12	-0.085	0.006	-0.095	-0.074
Birth weight ≥ 1500 g	3646	14784	54731	0.27	131	766	2408	0.32	0.048	0.010	0.030	0.065
Total stay < 15 d	2415	7008	18731	0.37	39	82	174	0.47	0.098	0.037	0.028	0.168
Total stay ≥ 15 d	1880	15304	70714	0.22	176	1114	5812	0.19	-0.025	0.005	-0.035	-0.015
Day since admission < 15	4295	15822	44503	0.36	97	158	442	0.36	0.002	0.023	-0.042	0.044

Darstellung der Anzahl an Antibiotikatherapietagen (Y) bezogen auf Beobachtungstage (N). Wenn sich die Anzahl auf Dauern nach vorherigem 3GCRE-Nachweis bezieht, ist das mit 1 gekennzeichnet, andernfalls mit 0. Dass die Anzahl der Patienten ohne und mit vorhergehendem 3GCRE-Nachweis höher als die Anzahl der Gesamtstudienpatienten ausfallen kann, erklärt sich dadurch, dass derselbe Patient in beiden Gruppen gezählt werden kann, wenn der 3GCRE-Nachweis erst im Verlauf erfolgt.

Das 94% Highest Posterior Density Intervall (HDI) der Differenzen der A-posteriori-Verteilungen war im Gesamtdatensatz unter Null. Für einige Subgruppen war es anteilig über Null, jedoch nur höchstens 0,168 (Tabelle 1).

Im Datensatz erfasste Variablen, von denen denkbar ist, dass sie die Wahrscheinlichkeit des Einsatzes von Antibiotika beeinflussen können (Geburtsgewicht, Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes, Zeitdauer seit Aufnahme am Beobachtungstag), wurden mittels einer bayesschen logistischen Regression anhand des folgenden Modells berücksichtigt:

$$Y_i \sim \text{Bernoulli}(p_i)$$

$$p_i = \text{logistic}(\beta_0_{\text{DET}[i]} + \beta_1 \cdot x_i)$$

$$\beta_0_j \sim \text{Normal}(0, 1.5)$$

$$\beta_1 \sim \text{Normal}(0, 1.5)$$

Hierbei bezeichnet Y , ob eine Antibiotikatherapie an Beobachtungstag i erfolgte. Die Index-Variable DET zeigt an, ob eine Detektion von 3GCRE vor diesem Tag erfolgte; x steht für die untersuchten Variablen wie beispielsweise Geburtsgewicht, wobei die entsprechenden Zahlenwerte zuvor standardisiert wurden.

Das 94% Highest Posterior Density Interval (HDI) der Differenzen zwischen der β_0 -Verteilungen mit und ohne vorherigen 3GCRE-Nachweis ist in Abbildung 13 dargestellt. Alle diese Intervalle liegen entweder unter Null oder nur zu kleinen Anteilen knapp über der Null.

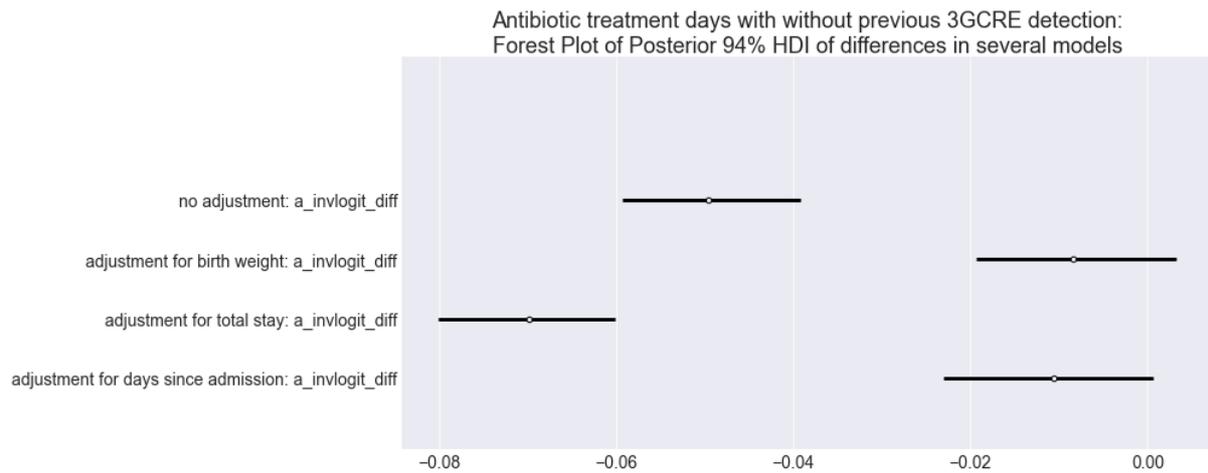


Abbildung 13: Antibiotikatherapietage mit und ohne vorherige 3GCRE-Detektion: Forest Plot der 94% HDI Differenzen in unterschiedlichen Modellen von logistischer Regression

Eine Limitation der Studie ist, dass wegen der retrospektiven Datenerhebung und weil ein inadäquater Antibiotikaeinsatz nur durch indirekte Hinweise erschlossen werden kann, die Auswertung naturgemäß anfällig für einen Bias durch unerkannte oder nicht im Datensatz abgebildete Einflussfaktoren ist. Beispielsweise könnte die Krankheitsschwere oder die Dauer eines stationären Aufenthaltes das Risiko für den Nachweis von MREs erhöhen, indem es bei entsprechenden Patienten mehr Gelegenheit für Transmissionsereignisse durch häufigere Manipulationen oder längere zeitliche Exposition zur Krankenhausumgebung gibt. Gleichzeitig könnte die allgemeine Krankheitsschwere von Patienten auch mit häufigeren Infektionen assoziiert sein, also mit einem häufigeren, jedoch begründet indizierten Antibiotikaeinsatz. Es ist denkbar, dass durch solche Effekte ein vorhandener nachteiliger Effekt von 3GCRE-Nachweisen maskiert werden kann.

Eine Limitation der Analyse der CRP-Werte besteht darin, dass Interleukin-6 in der Neonatologie als besseres Korrelat für Infektiosität gilt verglichen mit CRP. Wegen des Fehlens von Werten für Interleukin-6 zu Therapiebeginn in der überwiegenden Mehrheit der Fälle ließ sich dieser Auswerteansatz jedoch nicht umsetzen.

Die Untersuchung auf nachteilige Effekte eines 3GCRE-Nachweises in Form eines ungerechtfertigten vermehrten Antibiotikaeinsatzes stellt eine Form des Rückschlusses auf Verhaltensweisen der beteiligten Behandler dar und lässt sich bei einer monozentrischen Studie nicht auf andere Standorte verallgemeinern.

In der Auswertung der Studiendaten fand sich letztlich kein starker Hinweis auf einen nachteiligen Effekt eines 3GCRE-Nachweises auf einen nicht-indizierten stärkeren

Antibiotikaeinsatz. Weder zeigte sich in unterschiedlichen Auswertemodalitäten ein stärkerer Antibiotikaeinsatz im Sinne einer höheren Antibiotikatherapiedauer bzw. allenfalls ein minimaler Anstieg. Noch zeigte sich eine Tendenz zu niedrigeren, also unauffälligeren CRP-Werten wenn ein Therapiestart nach 3GCRE-Nachweis erfolgte.