

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.

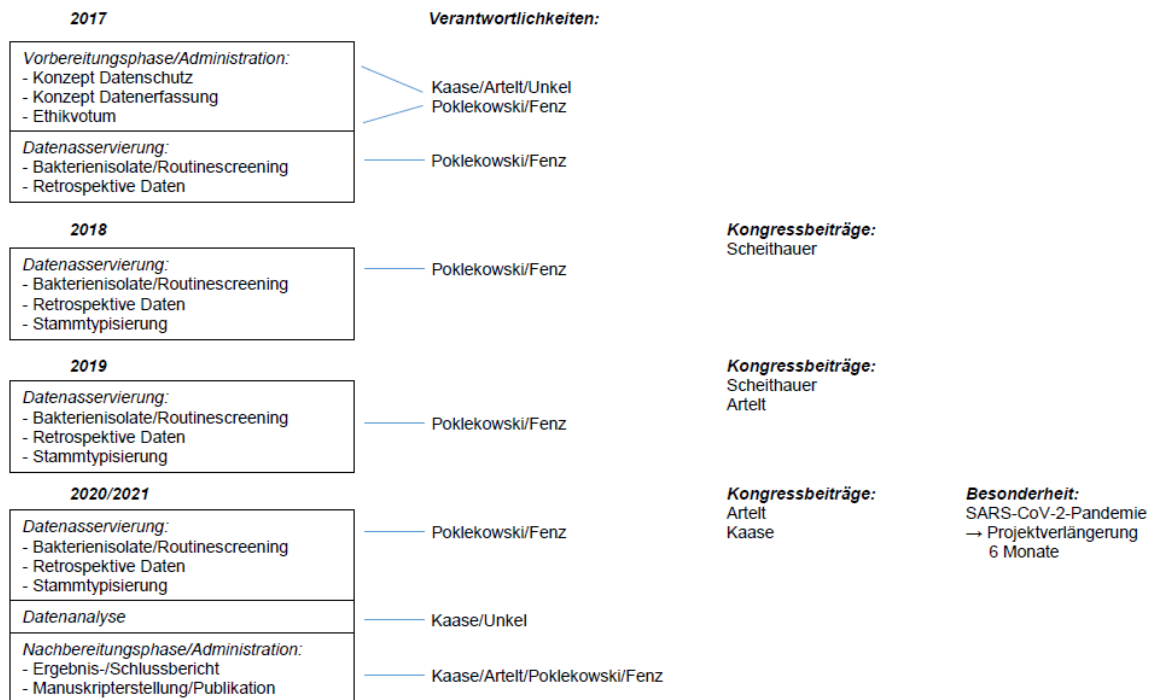
Hypothese:

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].

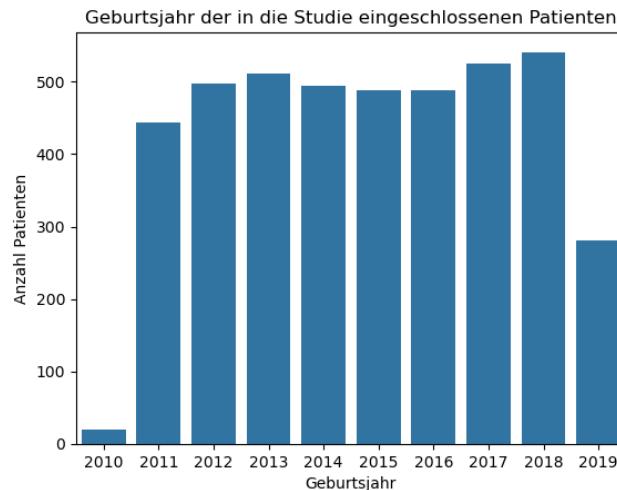


Abbildung 1: Gesamtzahl Patient*innen nach Geburtsjahr

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

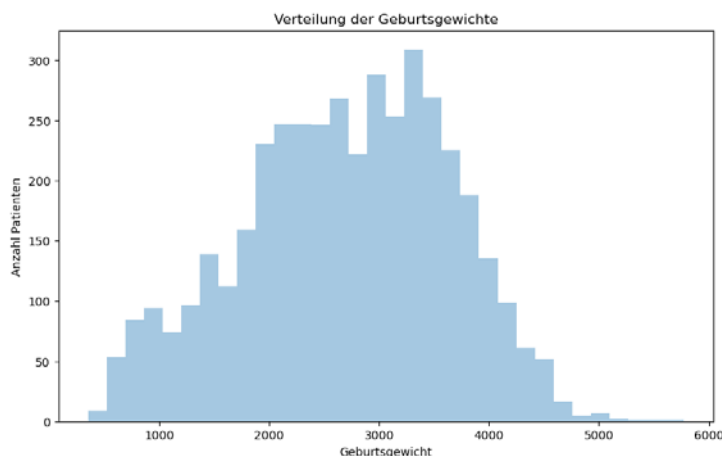


Abbildung 2: Verteilung Geburtsgewicht der Patient*innen

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.

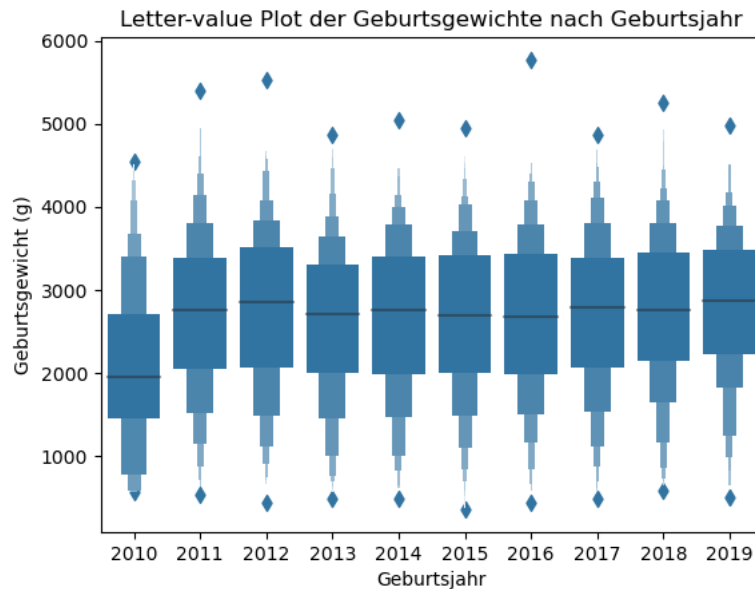


Abbildung 3: Letter-value Plot der Geburtsgewichte nach Geburtsjahr

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

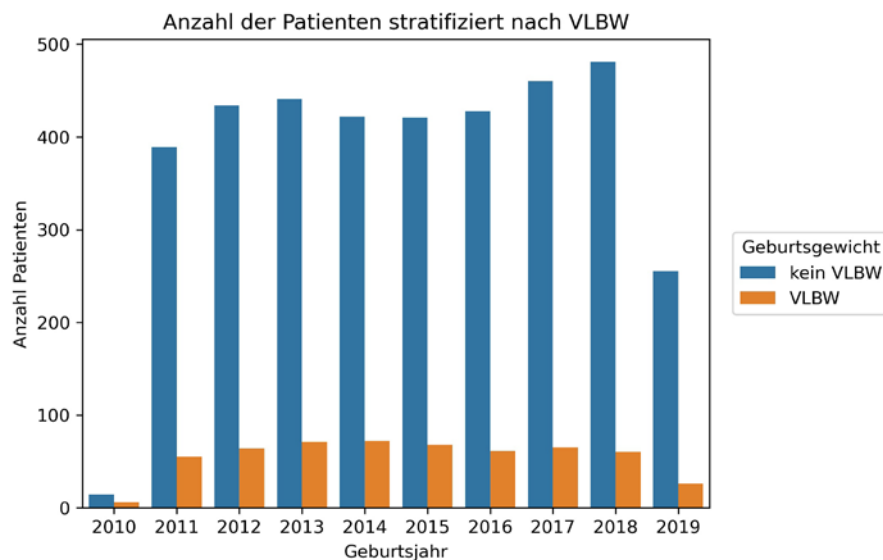


Abbildung 4: Anteil der Patient*innen mit und ohne VLBW in den Geburtsjahren

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

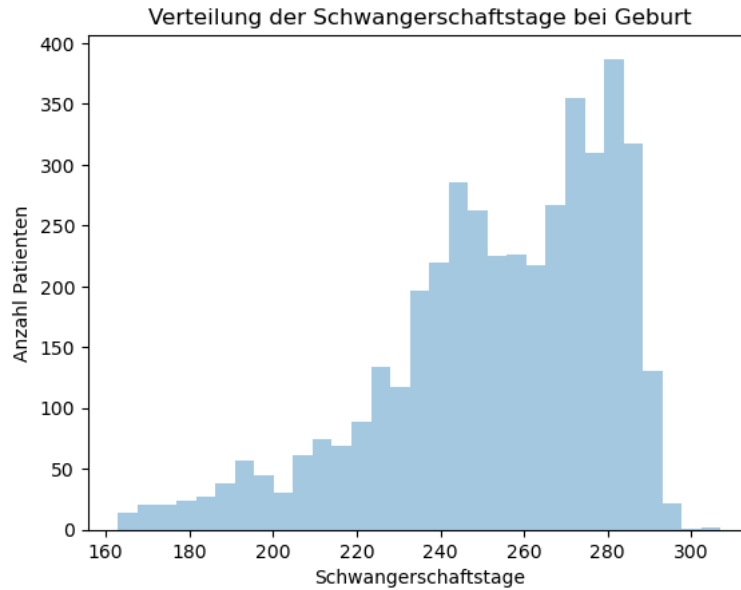


Abbildung 5: Verteilung der Schwangerschaftstage bei Geburt

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].

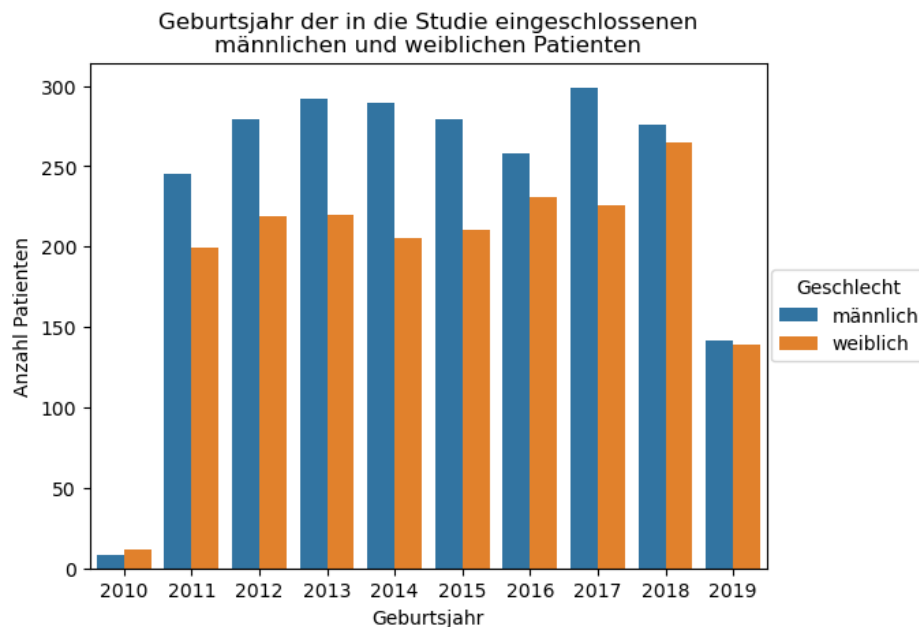


Abbildung 6: Geschlechtsverteilung der eingeschlossenen Patient*innen

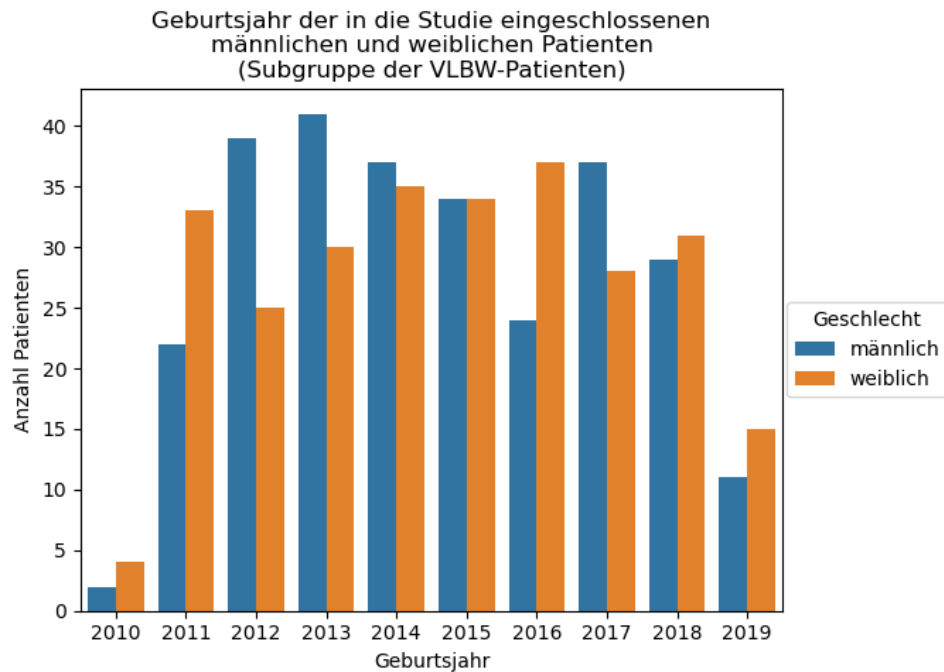


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung der eingeschlossenen Patient*innen, Subgruppe der VLBW

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.

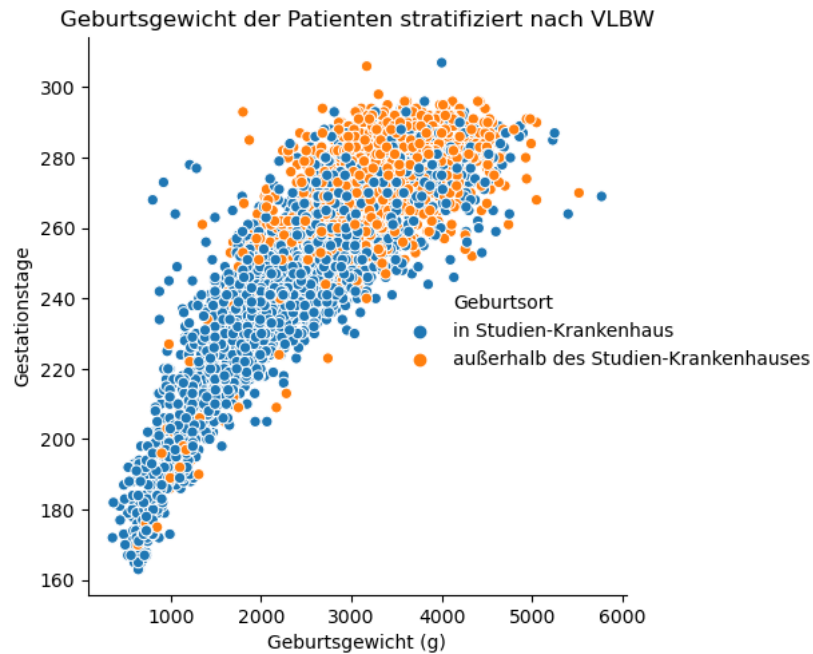


Abbildung 8: Geburtsgewicht der Patient*innen stratifiziert nach VLBW

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.

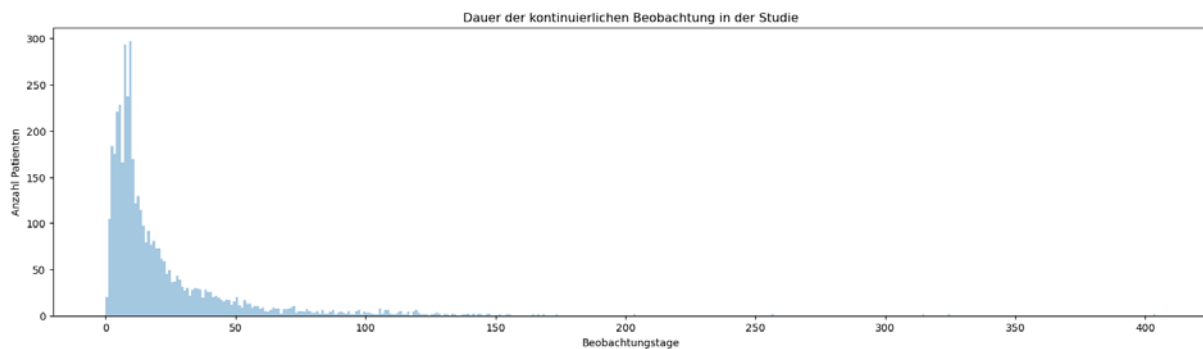


Abbildung 9: Dauer der kontinuierlichen Beobachtung in der Studie

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. (gesperrt bis 31.08.2022)

Kolonisationsdynamik in Bezug auf Lebenstag

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.

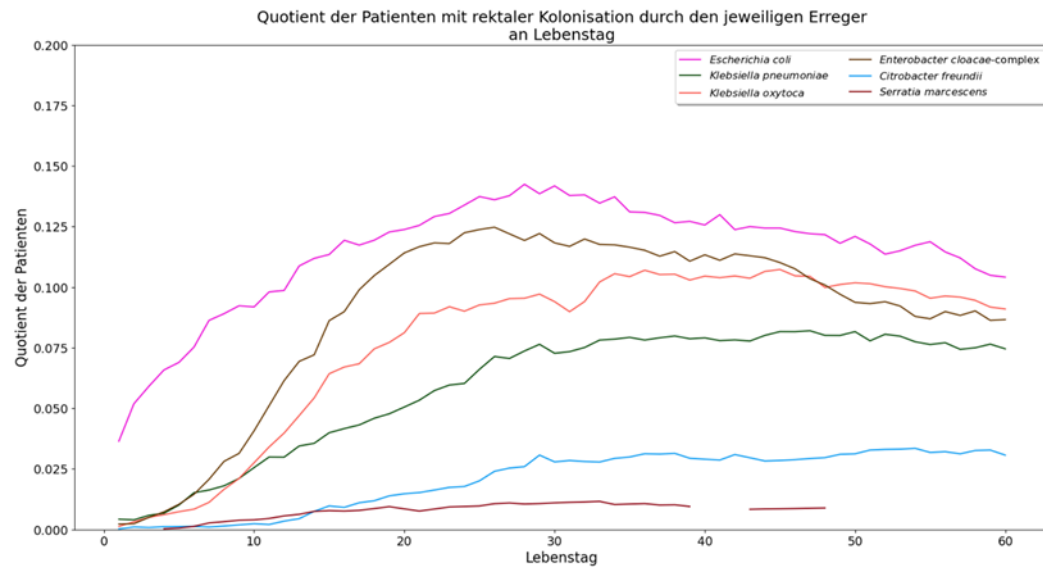


Abbildung 10: Quotient Patient*innen mit rektaler Kolonisation und Erreger

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. (gesperrt bis 31.08.2022)

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 überlappenden 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. (gesperrt bis 31.08.2022)

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. (gesperrt bis 31.08.2022)

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 Übertragungseignisse 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 Übertragungseignissen und somit Ausbrüchen zu ermöglichen. Das KoS ist dabei die notwendige Voraussetzung zur Ausbruchserkennung, kann aber nur im Verbund mit Typisierungsmethoden Transmissionseignisse 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 Übertragungseignisse 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 Transmissionsereignisse 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 Kolonisationscreening. 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 Kolonisationscreening 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 Kolonisationscreenings. 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 (gesperrt bis 31.08.2022)