Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Herting

# Vancomycin-Ototoxizität bei Frühgeborenen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von

Janina Sophia Marißen

aus Breisach am Rhein

Lübeck 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Härtel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Olaf Jöhren

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.2021

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 10.03.2021

– Promotionskommission der Sektion Medizin –

# Inhaltsverzeichnis

**Abbildungsverzeichnis ..... V**

**Tabellenverzeichnis ..... VI**

**Abkürzungsverzeichnis ..... VII**

**1 Einleitung und Fragestellung ..... 1**

1.1 Frühgeburtlichkeit und besondere Risiken ..... 2

1.2 Infektionen bei Frühgeborenen ..... 3

1.3 Antibiotika bei Frühgeborenen ..... 5

1.3.1 Aminoglykoside ..... 6

1.3.2 Vancomycin ..... 6

1.3.3 Linezolid ..... 7

1.4 Hörstörungen bei Frühgeborenen ..... 8

1.5 Hörscreening in Deutschland ..... 9

1.6 Potenziell ototoxische Medikamente - Ergebnisse bisheriger Studien ..... 11

1.6.1 Vancomycin ..... 11

1.6.2 Aminoglykoside ..... 11

1.6.3 Furosemid ..... 12

1.7 Zielsetzung ..... 13

**2 Material und Methoden ..... 14**

2.1 Das German Neonatal Network ..... 14

2.1.1 Allgemeine Datenerhebung im GNN ..... 14

2.1.2 Reguläre Follow-up Untersuchung ..... 15

2.2 Auswahl der Kliniken und des Patientenkollektivs ..... 16

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien GNN-Kohorte ..... 16

2.2.2 Primäres Hörscreening ..... 16

2.2.3 Auswahl der Vancomycin-Kohorte ..... 16

2.3 Methodik der Datenerhebung ..... 17

2.3.1 Daten zu Vancomycin, Aminoglykosiden und Furosemid ..... 17

2.3.2 Linezolid-Erfassung ..... 20

2.4 Dateneingabe ..... 20

2.5 Statistik ..... 21

**3 Ergebnisse ..... 22**

3.1 Kohortenzahlen: Ein- und Ausschlüsse ..... 22

3.2 Dosierschemata und therapeutisches Drug Monitoring für Vancomycin im GNN ..... 23

3.3 Risikofaktoren für ein auffälliges Hörscreening ..... 25

3.4 Vergleich der Kohorten ..... 27

3.4.1 Vergleich der Vancomycin-Kohorte mit der GNN-Kohorte ..... 27

3.4.2 Vergleich der Vancomycin-Kohorten ..... 29

3.4.3 Einsatz zusätzlicher ototoxischer Medikamente ..... 30
3.5 Vancomycin-Behandlung ..... 31
3.6 Zusätzliche ototoxische Medikamente bei Vancomycin- behandelten Frühgeborenen ..... 34
3.6.1 Aminoglykosidbehandlung ..... 34
3.6.2 Furosemidbehandlung ..... 35
3.7 Effekte der Antibiotika auf das Hörscreening ..... 36
3.7.1 Vancomycin-Kumulativdosis ..... 36
3.7.2 Vancomycin-Talspiegel ..... 38
3.7.3 Aminoglykoside ..... 39
3.7.4 Furosemid ..... 39
3.8 Daten der 5-Jahres Nachuntersuchung ..... 40
3.9 Linezolid als Alternativantibiotikum ..... 42
**4 Diskussion ..... 44**
**5 Zusammenfassung und Ausblick ..... 59**
**6 Literaturverzeichnis ..... 61**
**7 Anhänge ..... 71**
7.1 Liste der GNN-Zentren ..... 71
7.2 Liste der teilnehmenden Kliniken der Vancomycin-Kohorte ..... 73
7.3 Vancomycin-Datenblatt ..... 74
7.4 NEO-KISS-Kriterien ..... 75
7.4.1 Sepsis ..... 75
7.4.2 Pneumonie ..... 76
7.4.3 Nekrotisierende Enterokolitis ..... 77
**8 Danksagung ..... 78**
**9 Lebenslauf ..... 79**

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einschluss in die GNN- und Vancomycin-Kohorte ..... 23
Abbildung 2: Zusammensetzung der Dosierschemata für Vancomycin ..... 24
Abbildung 3: Therapieanpassung bei supratherapeutischen Vancomycin-Talspiegeln ..... 24
Abbildung 4: Logistische Regressionsanalyse der Risikofaktoren für ein auffälliges Hörscreening ..... 26
Abbildung 5: Anpassung/Reaktionen auf die Vancomycin-Talspiegel ..... 33
Abbildung 6: Vancomycin Kumulativdosis und Testergebnis Hörscreening ..... 36
Abbildung 7: Logistische Regressionsanalyse mit „auffälligem Hörscreening“ als unabhängigem Parameter ..... 37
Abbildung 8: Rate auffälliger Hörscreeningbefunde je nach Anpassung des Vancomycin-Talspiegels ..... 38

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Morbidität bei Frühgeborenen ....2
Tabelle 2: Erregernachweise bei VLBWI mit Blutkultur-positiver Sepsis ....4
Tabelle 3: Häufigkeit auffälliger Hörscreeningbefunde je nach Medikation in der GNN-Kohorte....25
Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Kohorten....27
Tabelle 5: Klinische Outcome-Parameter der Kohorten ....28
Tabelle 6: Vergleich der Vancomycin-Kohorten. ....29
Tabelle 7: Komedikation in den drei Kohorten im Vergleich....30
Tabelle 8: Tonaudiometrie-Ergebnisse des 5-Jahres-Follow-ups ....40
Tabelle 9: Kumulativdosisabhängige Tonaudiometrie-Ergebnisse bei 5-Jährigen....41
Tabelle 10: Nebenwirkungen unter Linezolidtherapie....43

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| AABR | Automated Auditory Brainstem Response |
| APGAR | Score zur Beurteilung der postnatalen Adaptation (Appearance - Pulse - Grimace - Activity - Respiration) |
| AUC | Area Under the Curve |
| BERA | Brainsteam Evoked Response Audiometry |
| BPD | Bronchopulmonale Dysplasie |
| CMV | Cytomegalievirus |
| CRF | Case Report Form |
| DPOAE | Distorsiv Produzierte Otoakustische Emissionen |
| ELBWI | Extremely Low Birth Weight Infants |
| EOS | Early Onset Sepsis |
| FIP | Fokale Intestinale Perforation |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GNN | German Neonatal Network = Deutsches Frühgeborenennetzwerk |
| IQR | Interquartile Range = Interquartilsabstand |
| IVH | Intraventrikuläre Hämorrhagie |
| JCIH | Joint Committee on Infant Hearing |
| KD | Kumulativdosis |
| KI | Konfidenzintervall |
| KiGGS | Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland |
| KNS | Koagulase-negative Staphylokokken |
| LBWI | Low Birth Weight Infants |
| LOS | Late Onset Sepsis |
| mg/kg KG | Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht |
| MIC | Minimal Inhibitory Concentration |
| MRSA | Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus |
| NEC | Necrotizing Enterocolitis = Nekrotisierende Enterokolitis |
| NEO-KISS | KISS = Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System: Surveillance System nosokomialer Infektionen für Frühgeborene auf Intensivstationen |

| | |
|---|---|
| NICU | Neonatal Intensive Care Unit = Neonatologische Intensivstation |
| OAE | Otoakustische Emissionen |
| OR | Odds Ratio |
| PCR | Polymerase Chain Reaction = Polymerase-Kettenreaktion |
| PVL | Periventrikuläre Leukomalazie |
| ROP | Retinopathy of Prematurity = Retinopathie des Frühgeborenen |
| SGA | Small for Gestational Age |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| TEOAE | Transitorisch Evozierte Otoakustische Emissionen |
| VLBWI | Very Low Birth Weight Infants |
| WHO | World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation |

# 1 Einleitung und Fragestellung

In Deutschland kommen jährlich mehr als 60.000 Frühgeborene – gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW) definiert – auf die Welt. Das entspricht 8–12 % aller Neugeborenen [1–3]. Weltweit beträgt die Rate an Frühgeburtlichkeit nach WHO-Angaben ungefähr 10 %, wobei die Zahlen zwischen den Ländern schwanken [4]. Durch eine fortschrittliche und sich stetig verbessernde Versorgung auf den neonatologischen Intensivstationen (Neonatal Intensive Care Units, NICUs) überleben heutzutage über 85 % der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g und können im Verlauf nach Hause entlassen werden [5,6]. Mit der fortschrittlichen Versorgung sind auch die Überlebenschancen für extrem frühgeborene Kinder gestiegen [7,8], allerdings bleibt die Frühgeburtlichkeit mit vielfältigen medizinischen Risiken und Komplikationen verbunden. Frühgeborene benötigen daher eine intensive postnatale Betreuung und langfristige interdisziplinäre Förderung, um Entwicklungschancen bestmöglich nutzen zu können [8–11].

Infektionen spielen eine große Rolle für die frühe Mortalität und Morbidität der Frühgeborenen [12,13]. Empirische Antibiotikatherapien, insbesondere mit Penicillinen, Cephalosporinen, Aminoglykosiden und Vancomycin werden daher häufig auf den neonatologischen Intensivstationen eingesetzt. Die Datenlage zu Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antibiotika und deren potenziellen Nebenwirkungen (wie z.B. Ototoxizität bei Vancomycin oder Aminoglykosiden) ist bei Frühgeborenen jedoch unzureichend. Daher variieren die Schemata zu Dosierung, Dosis-Intervallen und Therapiemonitoring erheblich zwischen den Behandlungszentren [14,15]. In den Zentren des Deutschen Frühgeborenennetzwerks (German Neonatal Network, GNN) gibt es zudem beträchtliche Unterschiede in den Komplikationsraten, z.B. ein auffälliges Hörscreening bei Entlassung mit einer Variationsbreite von 2–30 % an betroffenen Frühgeborenen. Auf dieser Beobachtung basierte die zentrale Hypothese unserer Arbeit, dass die Rate an Hörstörungen bei Frühgeborenen mit der Therapiesteuerung von Vancomycin und anderer potenziell ototoxischer Medikamente im Zusammenhang steht.

## 1.1 Frühgeburtlichkeit und besondere Risiken

Anhand des Geburtsgewichts werden nach der ICD-10-WHO Version von 2013 drei Gruppen von Frühgeborenen unterschieden:

- Low Birth Weight Infants (LBWI) mit einem Geburtsgewicht < 2.500 g
- Very Low Birth Weight Infants (VLBWI) mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g
- Extremely Low Birth Weight Infants (ELBWI) mit einem Geburtsgewicht < 1.000 g

Frühgeburtlichkeit ist mit einer Vielzahl von Erkrankungen assoziiert. Viele dieser Erkrankungen treten in Abhängigkeit vom Gestationsalter und Geburtsgewicht der Frühgeborenen auf [16–18].

In Tabelle 1 sind häufige Erkrankungen des Frühgeborenen aufgeführt.

Tabelle 1: Morbidität bei Frühgeborenen modifiziert nach [16,19]

| Kurzfristige Folgen | Spätfolgen |
|---|---|
| **Atemnotsyndrom** | Chronische Lungenerkrankung |
| **Kardiale Erkrankungen, z.B. Persistierender Ductus Arteriosus** | Pulmonale Hypertension |
| **Sepsis/Infektionen** | Hörstörungen |
| **Retinopathie des Frühgeborenen** | Blindheit |
| **Nekrotisierende Enterokolitis/Fokale Intestinale Perforation** | Gedeihstörungen |
| **Hirnblutungen** | Aufmerksamkeitsstörungen, Intelligenzminderung, Entwicklungsverzögerung |
| **Periventrikuläre Leukomalazie** | Zerebralparesen |
| | Respiratory Syncitial Virus Infektionen, Infekte |

Um die Versorgung und das langfristige Outcome von Frühgeborenen zu verbessern, haben sich weltweit Frühgeborenen-Netzwerke gebildet. Das 2009 gegründete GNN ist das größte Frühgeborenen-Netzwerk in Deutschland, das als Beobachtungsstudie mit 62 neonatologischen Zentren aktuell über 19.000 VLBWI eingeschlossen hat.

## 1.2 Infektionen bei Frühgeborenen

Trotz der fortschrittlichen Versorgung und der gestiegenen Überlebenswahrscheinlichkeit von Frühgeborenen sind die Inzidenzen für kurzfristige Komplikationen, z.B. schwerwiegende Infektionen, anhaltend hoch bzw. gehen nur langsam zurück [17,19–21]. Ursachen hierfür sind unter anderem die Unreife von Haut und Schleimhaut, die Unreife des Immunsystems sowie die Notwendigkeit von intensivmedizinischen Maßnahmen, die wiederum die Barrierefunktion erheblich beeinträchtigen können [22–25].

Schwerwiegende Infektionen sind neben Atemstörungen die häufigste Ursache für die Mortalität, aber auch für diverse Spätfolgen [13,20,26–28]. Sowohl die Inzidenz der Sepsis als auch die Mortalität bzw. das Outcome bei einer Sepsis sind invers proportional mit dem Gestationsalter und dem Geburtsgewicht assoziiert [16–18,29–31], sodass insbesondere unreife Frühgeborene mit einem niedrigen Geburtsgewicht erkranken. Weitere bekannte Risikofaktoren für eine Sepsis stellen

- die Spontangeburt oder Notsectio als Geburtsmodi
- Amnioninfektion
- Mehrlinge
- männliches Geschlecht
- eine parenterale Ernährung und
- häufige Antibiotikatherapien

dar [18,27,32–34]. Gleichzeitig können aber auch zentrumsspezifische Unterschiede das Infektionsrisiko beeinflussen [35]. Weltweit stellen die Frühgeburtlichkeit und die Sepsis neben geburtsassoziierten Komplikationen die führenden Ursachen der neonatalen Mortalität dar [12].

Sepsis-Episoden treten bei Frühgeborenen insbesondere im ersten Lebensmonat auf [24,31,36]. Unterschieden werden hierbei die Early Onset Sepsis (EOS) mit Beginn vor der 72. Lebensstunde und die Late Onset Sepsis (LOS) mit Beginn nach der 72. Lebensstunde. Die EOS betrifft zwischen 0,6 % und 2,4 % der Frühgeborenen [13,18,37]. Die Angaben zur Häufigkeit der LOS variieren bei VLBWI insgesamt zwischen 9,6 % und 21 % [18,32,37].

Während bei der EOS von Frühgeborenen *Escherichia coli* und Gruppe B-Streptokokken (GBS) als hauptsächliche Erreger gelten, spielen bei der LOS insbesondere Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) eine Rolle [13,30,31,37–39], siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Erregernachweise bei VLBWI mit Blutkultur-positiver Sepsis

| | **Härtel *et al.*** [18] | **Stoll *et al.*** [30] | **Hornik *et al.*** [37] |
|---|---|---|---|
| **Blutkultur-positive Sepsis** | 9,6 % | 21 % | 12,2 % |
| **Gram-positive Erreger** | 77 % | 70 % | 61,4 % |
| **Koagulase-negative Staphylokokken** | 48,5 % | 48 % | 28,3 % |
| **Gram-negative Erreger** | 18,5 % | 17,6 % | 26,2 % |
| **Pilze** | 0,4 % | 12,2 % | 10,5 % |

Infektionen sind für bis zu 20 % der Tode von VLBWI verantwortlich und somit eine der häufigsten Todesursachen [12,29,30,40]. Auch wenn die Prävalenz von Gram-negativen Sepsis-Episoden deutlich niedriger ist, gehen diese mit einer höheren Mortalität von bis zu 50 % einher [26,28,30,32,36,37,39].

Als Kurz- und Langzeitfolgen einer Sepsis können unter anderem zerebrale Schäden mit neurologischen Defiziten wie Zerebralparesen, psychomotorischer Entwicklungsverzögerung, Seh- und Hörstörungen, Hirnblutungen aber auch chronische Lungenerkrankungen wie die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) auftreten [13,27,28].

## Infektions-Surveillance

Das Nationale Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen erfasst seit dem Jahr 2000 abteilungsbezogene Infektionsdaten bei VLBWI. Beteiligt sind deutschlandweit inzwischen über 200 Perinatalzentren (Stand 2018). Im Modul NEO-KISS (Surveillance System nosokomialer Infektionen für Frühgeborene auf Intensivstationen) werden insbesondere Sepsis, Pneumonien, Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) sowie katheterassoziierte Infektionen und Antibiotikaanwendungstage von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g erfasst. Für die Diagnose von Sepsis, Pneumonie und NEC wurden die sogenannten NEO-KISS Kriterien eingeführt, die eine einheitliche Zuordnung der Erkrankungen ermöglichen [41]. Die NEO-KISS Kriterien finden inzwischen weitverbreitet in Deutschland in den meisten perinatalen Zentren Anwendung. Seit der Einführung des Surveillance-Systems konnte bei teilnehmenden Zentren eine Reduktion der nosokomialen Infektionen festgestellt werden [42].

Nach einer Auswertung des NEO-KISS 2000–2005 ist die Inzidenzdichte der Blutkultur-positiven Sepsis mit 6,5/1.000 Patiententage, für NEC und Pneumonie mit jeweils 0,9/1.000 Patiententage bzw. einer Inzidenz von 3,5 % angegeben, wobei die Werte in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht schwanken. Der Nachweis einer Sepsis ergab sich bei 21,2 % der

VLBWI. Die Sepsis-Episoden waren dabei in 73 % mit Gefäßkathetern assoziiert und in über 50 % konnten KNS nachgewiesen werden [43].

Eine Auswertung der Jahre 2007–2011 ergab eine fast unveränderte Zahl an katheterassoziierten Infektionen. In 49 % trat eine klinische Sepsis und in 51 % eine Sepsis mit Erregernachweis in der Blutkultur auf (KNS 51 %, *Staphylococcus aureus* 10 %, Enterokokken 7 %). Die Häufigkeit der Sepsis variierte zwischen 23 % in der Gruppe der Kinder mit Geburtsgewicht von 500–999 g und 9 % in der Gruppe der Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 1.000–1.499 g. Die Inzidenzdichte der Pneumonie zeigte sich mit 0,6/1.000 Patiententage leicht rückläufig, die Inzidenzdichte der NEC hingegen mit 0,8/1.000 Patiententage unverändert [44].

## 1.3 Antibiotika bei Frühgeborenen

Aufgrund der Häufigkeit von Infektionen gehören Antibiotika zu den viel verwendeten Medikamenten in der Neonatologie. Längere Antibiotikaphasen werden insbesondere bei Frühgeborenen mit niedrigem Gestationsalter und Geburtsgewicht, niedrigem APGAR-Score nach Geburt, bei invasiver Beatmung und bei Infektionen der Mutter registriert [32].

Bedingt durch die hohe Mortalität und Morbidität bei Infektionen, werden häufig empirische Therapien mit Breitspektrum-Antibiotika verwendet. Die hierbei am meisten eingesetzten Antibiotika stammen aus den Gruppen der Glykopeptide und Aminoglykoside, häufig in Kombination mit Cephalosporinen und Penicillinen [15,45].

Zentrums- und länderübergreifend gibt es häufig keine einheitlichen Therapieschemata, was die Antibiotikasubstanz, Dosierung und Dauer der Behandlung angeht [45–48]. Lange und häufige empirische Antibiotikatherapien können in der Folge mit einem erhöhten Risiko für weitere LOS-Episoden, NEC oder Tod einhergehen [32,49] oder Antibiotika-Resistenzen fördern [45,50].

Die Einführung von Antibiotic Stewardship-Programmen zeigt eine gute Wirkung auf den gezielten Einsatz von Antibiotika [48]. Gleichzeitig fehlt aber nach wie vor eine ausreichende Evidenz für verschiedene Antibiotikastrategien bei Frühgeborenen [14,47]. Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2017 zeigte, dass Studien zu antimikrobiellen Therapien insgesamt unter 1 % der klinischen Studien bei Kindern ausmachen und häufig Säuglinge in den ersten 30 Lebenstagen ausschließen. Zusätzlich wurden Frühgeborene als Kohorte global nur in 11 % der klinischen Studien zu Antibiotika bei Kindern mitbetrachtet [51]. Dieser Mangel an validen Studiendaten erklärt unter anderem die enorme Variationsbreite von Antibiotika im klinischen Einsatz.

### 1.3.1 Aminoglykoside

Aminoglykoside zählen zur Gruppe der Oligosaccharid-Antibiotika und entfalten ihre breite bakterizide Wirkung vor allem im Gram-negativen Bereich. Die in der Neonatologie eingesetzten Aminoglykoside Gentamicin und Tobramycin werden daher häufig in Kombination mit Penicillinen (insbesondere Ampicillin) als primäres Antibiotikum bei einer EOS eingesetzt [15,32]. Nach Daten der NEO-KISS Auswertung 2017–2018 erhielten über 70 % der mit Antibiotika behandelten VLBWI in Deutschland Aminoglykoside [52].

Für Gentamicin und Tobramycin findet in der Regel ein Drug Monitoring statt, wobei die Zielspiegel klinikabhängig zwischen < 1 µg/ml bzw. < 2 µg/ml variieren [15].

Als Nebenwirkungen von Aminoglykosiden sind eine Oto- und Nephrotoxizität beschrieben [53,54]. Die Ototoxizität wird bei Aminoglykosiden durch eine Kumulation in den Haarzellen des Innenohrs beschrieben. Durch Endozytose oder durch Transduktionskanäle, die sich auf den Zilien der Haarzellen befinden, gelangen die Aminoglykoside in die Zellen und können über die Bildung von Komplexen und reaktiven Sauerstoffradikalen zu irreversiblen cochleären und vestibulären Schädigungen führen [53]. Die Nephrotoxizität von Gentamicin wird durch tubuläre, glomeruläre und vaskuläre Schädigungen beschrieben. Gleichzeitig spielt auch hier oxidativer Stress in den Tubuli als nephrotoxischer Mechanismus von Gentamicin eine Rolle [54].

### 1.3.2 Vancomycin

Vancomycin ist ein Glykopeptid-Antibiotikum und wird aufgrund seiner guten Wirksamkeit gegen Gram-positive Erreger häufig in der Neonatologie eingesetzt. Durch Blockierung der Glykopeptid-Polymerisation wirkt es bakterizid sowie bakteriostatisch auf die Zellwandsynthese von Gram-positiven Bakterien, insbesondere auf KNS und Enterokokken, die einen Großteil der Sepsis-Episoden und Infektionen bei VLBWI ausmachen [18,30,36]. Auch bei der Behandlung Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)-Infektionen spielt Vancomycin eine große Rolle [55].

Nach Auswertungen der NEO-KISS Daten der Jahre 2017 und 2018 erhielten geburtsgewichtsabhängig zwischen 19 % und 62 % der mit Antibiotika behandelten VLBWI Vancomycin [52]. In deutschen NICUs ist Vancomycin neben Cefotaxim und Gentamicin das am meisten eingesetzte Antibiotikum zur Behandlung einer LOS, der Einsatz variiert aber unter den NICUs deutlich [15]. Im Bereich der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik sowie im Bereich der Nebenwirkungen von Vancomycin besteht trotz zahlreich vorhandener Studien insgesamt noch Unsicherheit [56].

Durch die zunehmende Bedeutung von Antibiotic Stewardship Programmen [48] sowie die weltweite Zunahme von Antibiotikaresistenzen, u.a. von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) [45,57], wird die Notwendigkeit einer genauen Erfassung der Nebenwirkungen von Antibiotika, die ein Erstellen von Sicherheitsprofilen ermöglichen, deutlich.

Als Nebenwirkungen einer Vancomycintherapie werden unter anderem eine Ototoxizität sowie eine Nephrotoxizität beschrieben. Die Ototoxizität wird dabei, ähnlich wie bei Aminoglykosiden, durch oxidativen Stress bzw. durch eine Zunahme der Produktion von reaktiven Sauerstoffradikalen beschrieben [56,58]. Vancomycin wird fast ausschließlich renal eliminiert. Die Nephrotoxizität wird dabei durch eine Kumulation von Vancomycin in den Zellen der Nierentubuli vermutet, die zu oxidativem Stress und mitochondrialen Schädigungen führen kann [59].

Aufgrund der potenziell toxischen Wirkungen findet in den meisten deutschen neonatologischen Zentren ein Therapiemonitoring (therapeutisches Drug Monitoring) anhand von Vancomycin-Talspiegeln statt. Die Talspiegelbestimmung erfolgt in vielen Zentren abhängig vom Gestationsalter vor der zweiten oder dritten Gabe. Zentrumsspezifisch und je nach Schwere der Erkrankung werden Talspiegel von 5–10 µg/ml oder 10–20 µg/ml, in einzelnen Zentren < 5 µg/ml, angestrebt [15]. Bergspiegel können ebenfalls als Monitoring verwendet werden, finden im klinischen Alltag aber deutlich seltener Anwendung [60].

### 1.3.3 Linezolid

Linezolid ist ein Oxazolidinon und wirkt als Proteinsynthesehemmer. Linezolid wird als Reserveantibiotikum im Gram-positiven Bereich, unter anderem gegen MRSA und Vancomycin-resistente Enterokokken, eingesetzt [55,57,61]. Als Nebenwirkungen sind eine mitochondriale Toxizität, eine Knochenmarksdepression mit Thrombozytopenie und Neutropenie, gastrointestinale Nebenwirkungen, Sehstörungen, Neuropathien und eine Laktatazidose beschrieben [62,63]. Hörstörungen sind unter Linezolid nicht beschrieben.

## 1.4 Hörstörungen bei Frühgeborenen

Frühgeborene sind im Vergleich zu Reifgeborenen häufiger von Hörstörungen betroffen. Während bei Reifgeborenen Hörstörungen deutschlandweit und international mit einer Prävalenz von 1–2/1.000 angegeben sind [64,65], treten sie bei Frühgeborenen in einer Prävalenz von 1–4/100 auf [64,66–72]. Hörstörungen zählen damit zu den häufigen Erkrankungen nach Frühgeburtlichkeit [11].

Hörstörungen können primär auftreten, passager oder permanent verlaufen oder aber erst in Folge der Frühgeburtlichkeit bzw. als mögliche Nebenwirkungen einer medikamentösen Behandlung auftreten [71,73,74].

Zu spät erkannte und behandelte Hörstörungen können die neurokognitive Entwicklung der Kinder negativ beeinflussen und somit Auswirkungen auf die Sprachentwicklung, sozial-emotionale Entwicklung, das Kommunikationsverhalten sowie auf die Schullaufbahn und die akademische Entwicklung der Kinder haben [75,76]. Eine frühe Intervention kann die Sprachentwicklung deutlich fördern [77]. Auch für das Gesundheitssystem ergeben sich durch zu spät erkannte Hörstörungen erhebliche Kosten und Aufwendungen, sodass eine Früherkennung angestrebt wird.

Das Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) hat 2007 in einem überarbeiteten Statement die Risikofaktoren für eine Hörstörung zusammengefasst. Hier werden unter anderem

- Familiäre Hörstörungen
- Aufenthalt auf einer neonatologischen Intensivstation > 5 Tage
- Lungenversagen mit Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung
- Invasive Beatmung
- Ototoxische Medikamente (Gentamicin, Tobramycin)
- Schleifendiuretika (Furosemid)
- Intrauterine Infektionen: Cytomegalievirus (CMV), Herpesvirus, Röteln, Syphilis, Toxoplasmose
- Postnatale Infektionen (u.a. Meningitis)
- Kraniofaziale Anomalien und syndromale Erkrankungen
- Hyperbilirubinämie
- Traumata und Chemotherapie und
- Neurodegenerative Erkrankungen

als Risikofaktoren bei Kindern aufgezählt [78].

Weitere bekannte Risikofaktoren sind: Geburtsgewicht < 1.500 g, Frühgeburtlichkeit, niedriger APGAR-Score, Konsanguinität der Eltern, fetales Alkoholsyndrom, maternaler Drogenabusus, Asphyxie sowie endokrinologische Grunderkrankungen [79,80].

Generell werden konduktive, sensorineurale Hörstörungen sowie auditorische Neuropathien unterschieden [81–83]. Ototoxische Medikamente verursachen insbesondere sensorineurale Hörstörungen, wobei zunächst die äußeren Haarzellen und im Verlauf die inneren Haarzellen betroffen sind [84]. Hörstörungen treten somit in der Regel zunächst im Hochtonbereich auf [56].

## 1.5 Hörscreening in Deutschland

In Deutschland wird ein Hörscreening aller Neugeborenen empfohlen. Das universelle Neugeborenen-Hörscreening wird dabei in Deutschland flächendeckend seit 2009 angewandt. Nach der Kinder-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) soll ein Screening bis zum dritten Lebenstag durchgeführt werden, bei Frühgeborenen spätestens zum errechneten Geburtstermin. Die Teilnahme am Hörscreening ist freiwillig und wird als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen abgerechnet. Das Ziel ist, einen Hörverlust ab 35 dB bis zum dritten Lebensmonat zu diagnostizieren und eine entsprechende Therapie einzuleiten, um langfristige Folgen einer unerkannten Hörstörung zu vermeiden. Dafür hat sich der G-BA als Ziel gesetzt, > 95 % der Kinder primär einem Hörscreening zuzuführen [85].

Für das Hörscreening existieren mehrere Methoden. Unterschieden werden dabei ein Screening mittels Otoakustischer Emissionen (OAE) und die Automatische Hirnstammaudiometrie (AABR, BERA).

Otoakustische Emissionen (OAE) messen die Antwort der äußeren Haarzellen des Innenohrs auf Töne (Klickgeräusche), die über eine kleine Sonde appliziert werden. Die von den Haarzellen auf die Töne hin generierten Schallwellen werden durch ein Mikrophon an der Sonde erfasst [86]. Unterschieden werden die Transitorisch Evozierten Otoakustischen Emissionen (TEOAE) und die Distorsiv Produzierten Otoakustischen Emissionen (DPOAE), wobei letztere nicht im Rahmen des Neugeborenen-Hörscreenings zum Einsatz kommen. TEOAEs werden häufig zum Screening eingesetzt, weisen aber insgesamt eine höhere Rate an falsch positiven Befunden gegenüber der AABR auf [87]. Ein auffälliges Ergebnis sollte daher mittels AABR/BERA überprüft werden. Bei weiterhin auffälligen Befunden muss eine erweiterte pädaudiologische Diagnostik erfolgen. OAEs können nur die cochleäre Funktion der äußeren Haarzellen erfassen, Aussagen über die Neurotransmission, den

Hörnerv bzw. die Hörbahn können nicht getroffen werden [83]. Bei konduktiven Hörstörungen finden sich ebenfalls häufig auffällige Ergebnisse in der OAE, da die Töne und Schallwellen über den Hörgang geleitet werden.

Mit den Methoden der Automated Auditory Brainstem Response (AABR) und der Brainstem Evoked Response Audiometry (BERA) lassen sich neben der Funktion von Mittelohr und Cochlea auch die Funktion des Nervus vestibulocochlearis und damit der Hörbahn erfassen [86]. Die Diagnostik erfolgt automatisiert mittels der Abgabe von Klickgeräuschen. Die Reaktion wird anhand von Elektroden gemessen. Es können sowohl konduktive als auch sensorineurale Hörstörungen erfasst werden [83].

Bei Kindern mit Risikofaktoren (angelehnt an die Empfehlungen des JCIH; u.a. Frühgeburtlichkeit < 32. SSW, Geburtsgewicht < 1.500 g, intensivmedizinischer Aufenthalt > 48 Stunden, Einsatz von ototoxischen Medikamenten), ist eine direkte Untersuchung mittels AABR durch die Kinder-Richtlinie des G-BA in Deutschland gefordert [85].

Nach dem Endbericht der Auswertung des Neugeborenen-Hörscreenings 2011/2012 konnten 2012 über 80 % aller Neugeborenen im geforderten Zeitraum gescreent werden. Die Prävalenz von Hörstörungen lag in Deutschland bei 1,3/1.000 Neugeborenen. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung und Therapieeinleitung konnte durch Einführung des universellen Hörscreenings deutlich früher erreicht werden [88]. Durch eine entsprechend frühe Diagnostik und Therapie kann somit die Sprachentwicklung bei Kindern mit Hörstörungen positiv beeinflusst werden [75,89].

## 1.6 Potenziell ototoxische Medikamente - Ergebnisse bisheriger Studien

### 1.6.1 Vancomycin

Die Datenlage zu Vancomycin und Vancomycin-assoziierter Ototoxizität bei Frühgeborenen ist uneinheitlich. Während einige Studien ein erhöhtes Risiko für ein auffälliges Hörscreening bzw. Hörstörungen im Zusammenhang mit einer Vancomycintherapie zeigen konnten [90–92], ergaben andere Studien wiederum keine ototoxischen Effekte von Vancomycin [93–95]. Insbesondere die Langzeitfolgen sind bislang unklar. Inwiefern die Interaktion mit anderen ototoxischen Medikamenten einen Effekt haben könnte, zeigen Tierversuche, die eine Verstärkung der Aminoglykosid-Toxizität bei Vancomycin-behandelten Tieren beobachteten [56,96].

In einer Studie des GNN wurden in einer Kohorte von 8.504 VLBWI auffällige Hörscreeningbefunde bei 15,8 % der mit Vancomycin behandelten Frühgeborenen beobachtet. Vancomycin und Furosemid zeigten sich hier mit einem erhöhten Risiko für ein auffälliges Hörscreening assoziiert, wobei nach Korrektur für multiples Testen nur Furosemid als Risikofaktor signifikant blieb [90]. Diese Beobachtung wollten wir anhand eines größeren Kollektivs in der vorliegenden Arbeit überprüfen.

### 1.6.2 Aminoglykoside

Auch bei Aminoglykosiden sind ototoxische Nebenwirkungen beschrieben. Das Risiko einer Hörstörung ist bei Frühgeborenen anhand der aktuellen Studienlage allerdings nicht eindeutig. In einigen Studien konnte eine Ototoxizität nachgewiesen werden [66,70,73,74,91], während andere Studien keinen signifikanten Effekt bei Frühgeborenen detektieren konnten [72,92,94,95,97,98].

Insbesondere die Anwendung mehrerer ototoxischer Medikamente und ihre langfristigen Auswirkungen sind bisher unklar, wie z.B. bei gleichzeitiger Gabe von Vancomycin [56,96] oder einer Diuretikatherapie [97].

Göpel *et al.* zeigten in einer Studie das erhöhte Risiko von bestimmten genetischen Varianten für Hörstörungen unter Aminoglykosidtherapie [90].

### 1.6.3 Furosemid

Furosemid wird als Schleifendiuretikum häufig auf den NICUs zur kardialen Vorlastsenkung bzw. als symptomatische Therapie beim pulmonal-interstitiellen Emphysem oder der BPD eingesetzt [99].

Furosemid wirkt als Schleifendiuretikum durch eine reversible Blockade des $Na^+$-$K^+$-$2Cl^-$-Cotransporters. In der Stria vascularis des Innenohrs befinden sich ähnliche Transporter. Durch Furosemid kann damit der elektrochemische Gradient zwischen Perilymphe und Endolymphe (das endocochleäre Potential) gestört werden, was zu Hörstörungen führen kann. Diese verlaufen in der Regel reversibel [83], Furosemid kann aber auch zu permanenten Hörstörungen führen [64].

Das JCIH führt Schleifendiuretika wie Furosemid als Risikofaktor für eine Hörstörung auf [78]. Allerdings ist auch diesbezüglich die Datenlage kontrovers, so wurden sowohl eine Risikoassoziation [64,73,90,100,101] als auch keine Assoziation mit Hörstörungen beschrieben [74,91,95,102]. Die Ototoxizität von Furosemid und Aminoglykosiden kann gegenseitig verstärkt werden [103]. Auch Bolusinjektionen führen durch hohe Spiegel zu einem erhöhten Risiko für Ototoxizität [104]. Tierexperimentelle Studien legen eine altersabhängige Empfindlichkeit gegenüber ototoxischen Medikamenten wie Furosemid nah [105].

## 1.7 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine Bestandsaufnahme zum Vancomycineinsatz in einer großen Kohorte von VLBWI durchzuführen. Als primäre Studienendpunkte sollen dabei ein „auffälliges Hörscreening“ bei Entlassung aus dem primären stationären Aufenthalt und eine „pathologische Tonaudometrietestung“ im Alter von 5 Jahren betrachtet werden. Im Zusammenhang mit einer detaillierten Analyse von Therapiemonitoringdaten Vancomycin-behandelter Frühgeborener soll ein Risikoprofil für Ototoxizität erstellt werden. Grundlage dessen sind folgende Beobachtungen:

- Vancomycin gilt in vielen neonatologischen Zentren als First-Line Antibiotikum bei Frühgeborenen mit Verdacht auf eine Gefäßkatheter-assoziierte Infektion oder Nachweis einer Infektion mit Gram-positiven Erregern.
- In den Zentren des Deutschen Frühgeborenennetzwerk GNN gibt es beträchtliche Unterschiede sowohl im Einsatz von Vancomycin als auch in der Inzidenz von Hörstörungen.
- Studien zur Vancomycin-Ototoxizität bei Frühgeborenen unter Einbezug von Serumspiegeln existieren bisher nach unserer Kenntnis nicht.

Folgende Hypothesen sollen untersucht werden:

1. Vancomycin erhöht dosisabhängig das Risiko für ein pathologisches Hörscreening bei Frühgeborenen und für eine Einschränkung des langfristigen Hörvermögens.
2. Intervall- und Dosisänderungen auf pathologische Vancomycin-Talspiegel haben Einfluss auf die Raten an auffälligen Hörscreenings.
3. Aminoglykoside und Furosemid stellen in Kombination mit Vancomycin Risikofaktoren für ein auffälliges Hörscreening dar.

Das langfristige Ziel ist, standardisierte Therapieschemata zu entwickeln, die das Risiko für eine Beeinträchtigung des Hörvermögens in dieser vulnerablen Population minimieren.

# 2 Material und Methoden

## 2.1 Das German Neonatal Network

Die Datenerhebung dieser Arbeit erfolgte im Rahmen des German Neonatal Network (GNN). Das GNN ist das größte Frühgeborenen-Netzwerk Deutschlands unter der Leitung von Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Lübeck (UKSH Lübeck). Ziel des 2009 gegründeten Netzwerkes ist die multizentrische Untersuchung und Verbesserung der Versorgung frühgeborener Kinder in Deutschland. Die Studie erfolgt hierbei als prospektive multizentrische Kohortenstudie.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 54 neonatologische Zentren deutschlandweit an der Studie beteiligt. Die folgenden Einschlusskriterien für die Studienteilnahme galten zum Zeitpunkt der Datenerhebung:

- Frühgeburtlichkeit < 36+6 SSW
- Geburtsgewicht < 1.500 g
- stationäre Aufnahme in eines der Studienzentren am 1. Lebenstag sowie
- die schriftliche Einwilligung der Eltern.

Ab Januar 2017 erfolgte eine Anpassung der Einschlusskriterien auf Frühgeborene bis 28+6 SSW und/oder < 1.000 g Geburtsgewicht.

Von allen in diese Datenerhebung eingeschlossenen VLBWI lagen schriftliche Einwilligungserklärungen der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten zur Teilnahme am GNN-Netzwerk und zur Datenerhebung im Rahmen der Studie vor.

Das positive Ethikvotum (AZ 08-022) der federführenden Ethikkommission in Lübeck und der lokalen Ethikkommissionen aller teilnehmenden Kliniken lag vor.

### 2.1.1 Allgemeine Datenerhebung im GNN

Im GNN werden Daten über den primären stationären Aufenthalt anhand von drei Case Report Forms (CRF) erhoben. Dabei werden unter anderem Informationen zur Geburt, Ursachen der Frühgeburtlichkeit, Mehrlingsschwangerschaften, Geburtsgewicht und Körperlänge, prä-/postnatale Medikamenten- und Antibiotikagaben, Infektionen, Erkrankungen und Komplikationen sowie zu Hörscreening, Hüftsonographie, Operationen und Todesfällen sowie deren Ursachen erfasst. Bei Entlassung erfolgt eine erneute Erfassung von Körpermaßen (Wachstumsparametern) sowie die Erfassung der

Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes. Bei Verlegung der Kinder werden die Variablen in einem Verlegungsbogen (CRF 4) dokumentiert.

Die papiergebundenen CRFs werden von den Ärzten der beteiligten Kliniken komplettiert und an das Studienzentrum in Lübeck versandt. Dort erfolgt die Eingabe in eine zentrale Studiendatenbank. Jährlich finden Monitoring-Besuche durch ein geschultes Team aus Lübeck vor Ort an den Kliniken statt. Im Rahmen des Monitorings werden die Daten überprüft und bei Bedarf vervollständigt. Die Korrekturen und Ergänzungen werden ebenfalls in die zentrale Datenbank eingepflegt, bevor eine Auswertung der Daten stattfindet.

### 2.1.2 Reguläre Follow-up Untersuchung

Im Alter von 12–24 Monaten, 24–36, 36–48 sowie 48–60 Monaten werden standardisierte Fragebögen an die Eltern versandt, die, angelehnt an die KiGGS-Studie des Robert Koch-Instituts [106], den weiteren poststationären Verlauf erfassen.

Im Alter von fünf Jahren erfolgt eine ausführliche Nachuntersuchung der Kinder. Ein geschultes Team, bestehend aus einer Ärztin/einem Arzt, Study Nurses und Doktorand*innen aus Lübeck führt dabei heimatnah eine standardisierte Untersuchung der Kinder durch. Dabei werden unter anderem motorische und kognitive Leistungen (Movement Assessment Battery for Children; M-ABC und Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-3. Edition; WPPSI I-III) erfasst. Ein Sehtest, Hörtest (Tonaudiometrie) und eine Lungenfunktion (Spirometrie) sind ebenfalls Bestandteil des Follow-ups. Vitalfunktionen werden mithilfe von Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung in Ruhe und bei Belastung erfasst.

Die Eltern werden außerdem gebeten, detaillierte Informationen zur Entwicklung ihres Kindes, zu Erkrankungen, Medikamenten, dem sozialen Hintergrund und dem Verhalten des Kindes anhand von Fragebögen und einem ärztlichen Interview zu geben.

Für die Tonaudiometrie werden die Methoden DPOAE und TEOAE angewendet. Die Ergebnisse werden als einseitig oder beidseitig auffällig bzw. unauffällig vermerkt. Zusätzlich erfolgt die Dokumentation von aktuellen respiratorischen Infekten, Paukenröhrchen und bekannten Hörstörungen bzw. dem Tragen von Hörgeräten.

Die Follow-up Daten werden anschließend ebenfalls in die zentrale Datenbank eingepflegt.

## 2.2 Auswahl der Kliniken und des Patientenkollektivs

### 2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien GNN-Kohorte

Die Daten für die vorliegende Datenauswertung bezogen sich auf Frühgeborene, die zwischen dem 1. Januar 2009 und dem 31. Dezember 2017 geboren und in einer der zum Zeitpunkt der Datenauswertung beteiligten Kliniken in die GNN-Studie eingeschlossen wurden. Ein Ausschluss erfolgte bei bekannter CMV-Infektion bzw. bei Behandlung mit (Val-) Ganciclovir oder bei Vorliegen einer letalen Malformation.

### 2.2.2 Primäres Hörscreening

Die Ergebnisse des apparativen Hörscreenings wurden aus der GNN-Datenbank verwendet. In der Regel fand vor Entlassung der Kinder ein Screening mittels AABR oder OAE, in einigen Fällen oder bei Kontrollen mittels BERA statt. Für die Auswertung wurde ausschließlich das primäre Hörscreening gewertet, das mit „auffällig" oder „unauffällig" gewertet wurde, unabhängig davon, ob einseitig oder beidseitig Auffälligkeiten vorlagen. Fehlende Angaben zum Ergebnis des Hörscreenings waren entweder durch den Tod des Kindes vor Entlassung, fehlende Messungen oder fehlende Angaben bedingt.

### 2.2.3 Auswahl der Vancomycin-Kohorte

Alle zum Zeitpunkt der Datenerhebung beteiligten GNN-Zentren wurden zunächst per E-Mail von Janina Marißen und Prof. Dr. med. Härtel mit folgender Fragestellung angeschrieben:

- Welche Dosis/Intervalle von Vancomycin und Teicoplanin werden in der jeweiligen Klinik bei Frühgeborenen eingesetzt? Gibt es Unterschiede je nach Gestationsalter?
- Werden Vancomycin-Spiegelbestimmungen durchgeführt?
  Falls ja, Tal- oder Bergspiegel? Wie wird die Vancomycingabe adaptiert (Dosis- oder Intervalländerungen)?

Für die zusätzliche detaillierte Datenerhebung zu Vancomycin wurden anhand der GNN-Datenbank und der Rückmeldungen per E-Mail insgesamt 13 Kliniken ausgewählt: die Universitätskinderkliniken in Magdeburg, Bochum, Essen, Düsseldorf, Mannheim sowie die Kinderkliniken in Dortmund, Saarbrücken, Berlin-Neukölln, Hamburg-Altona, Datteln, Mönchengladbach, Leverkusen und Bonn.

Die Auswahl der Kliniken erfolgte zufällig, wobei folgende Kriterien beachtet wurden:

- Eine hohe Anzahl an Frühgeborenen, die mit Vancomycin behandelt wurden
- Unterschiedlich hohe Raten an auffälligen Hörscreenings
- Vancomycin-Talspiegelbestimmungen

Des Weiteren befanden sich unter der Auswahl fünf Kliniken, die häufig Frühgeborene mit Linezolid therapiert hatten.

Die Anfrage zur Teilnahme am Vancomycin-Monitoring erfolgte per E-Mail an die GNN-Verantwortlichen der ausgewählten Kliniken. Alle Anfragen (n = 13) wurden positiv beantwortet. Im Zeitraum von Oktober 2014 bis Mai 2015 erfolgte die Datenerhebung durch Janina Marißen vor Ort in den Zentren.

Die Erstellung der Patientenlisten für die Vancomycin-Datenerhebung erfolgte anhand der GNN-Datenbank und der dort vorhandenen Angaben zur Vancomycintherapie. Vancomycin als prophylaktische Therapie wurde hierbei nicht berücksichtigt, Teicoplanin wurde für das Monitoring ebenfalls nicht berücksichtigt.

## 2.3 Methodik der Datenerhebung

### 2.3.1 Daten zu Vancomycin, Aminoglykosiden und Furosemid

Die Datenerhebung erfolgte anhand der Patientenakten des ersten stationären Aufenthaltes der Frühgeborenen.

In zwei Kliniken erfolgte das Aktenstudium anhand digital eingescannter Akten, in elf Kliniken anhand von Papierakten, wobei beispielsweise Laborwerte teilweise über ein digitales Klinikprogramm abgerufen werden mussten.

Für das Monitoring wurden die Arztbriefe, Tageskurven bzw. Arzneimittelverordnungspläne und Laborwerte (digital oder in Papierform) verwendet. Die Dokumentation der Daten erfolgte in Papierform auf Dokumentationsblättern (siehe Anhang).

Die folgenden Fragestellungen zur Vancomycintherapie wurden für jedes Kind betrachtet:

- Diagnose des jeweiligen Vancomycinzyklus
- Behandlungserfolg der Therapie mit Vancomycin
- Lebenstag bei Beginn und Ende der Therapie
- Vancomycinspiegel (Tal- und ggf. Bergspiegel)
- Ärztliche Reaktion auf die Spiegel (Dosis- oder Intervalländerung)

- Nebenwirkungen der Vancomycintherapie
- Anzahl der Vancomycinzyklen
- Gesamtanzahl der Vancomycin-Behandlungstage
- Kumulativdosis Vancomycin in mg/kg Körpergewicht (KG)

Dabei wurde ausschließlich die intravenöse Therapie mit Vancomycin berücksichtigt. Als Vancomycinspiegel wurden Talspiegel für die weitere Auswertung verwendet, in Kliniken mit Bergspiegelbestimmung wurden diese zusätzlich erfasst. Da in den Zentren sehr unterschiedlich häufig Gewichtsbestimmungen der Frühgeborenen durchgeführt wurden, war das bei Beginn der Vancomycintherapie vorliegende Körpergewicht ausschlaggebend und wurde als statischer Wert während eines kurzen Behandlungszyklus betrachtet. Bei langen Zyklen erfolgte die Berechnung anhand des Gewichtes in 7-Tage-Schritten, bei Gabe von Furosemid in 10-Tage-Schritten.

Um den Einfluss weiterer ototoxischer Medikamente zu evaluieren, erfolgte ein Monitoring der Aminoglykosidtherapie (Gentamicin, Tobramycin) mit

- Diagnose des jeweiligen Aminoglykosidzyklus
- Behandlungserfolg der Therapie mit Aminoglykosiden
- Lebenstag bei Beginn und Ende der Therapie
- Aminoglykosid-Talspiegel
- Ärztliche Reaktion auf die Spiegel (Dosis- oder Intervalländerung)
- Nebenwirkungen der Aminoglykosidtherapie
- Anzahl der Aminoglykosidzyklen
- Gesamtanzahl der Behandlungstage
- Kumulativdosis der Aminoglykosidtherapie in mg/kg KG.

Sowohl für die Vancomycin- als auch für die Aminoglykosidtherapie wurde die gleichzeitige Gabe von Furosemid (Kumulativdosis und Gesamtanzahl der Behandlungstage) erfasst.

Die Diagnosen wurden, angelehnt an die NEO-Kiss-Kriterien [41] (siehe Anhang), erstellt. Dabei wurden zehn Diagnosen unterschieden:

- Klinische Sepsis mit Antibiotikatherapie > 5 Tage (NEO-KISS)
- KNS-Sepsis (NEO-KISS)
- Blutkultur-positive Sepsis (NEO-KISS)
- NEC (NEO-KISS)
- Pneumonie (NEO-KISS)
- Haut- und Weichteilinfektion
- Meningitis und weitere Infektionen des zentralen Nervensystems
- Initiale Therapie (Verdacht auf Neugeboreneninfektion oder Amnioninfektions-syndrom, Atemanpassungsstörung) mit Antibiotikatherapie < 5 Tagen
- Infektionsverdacht (klinische Symptome, die nicht die NEO-KISS-Kriterien erfüllen, kurze Antibiotikagaben < 5 Tage, aber nicht im Rahmen der initialen Antibiotikagabe nach Geburt)
- Keine Infektion

Unter „keine Infektion“ wurden ebenfalls Antibiotikazyklen bei Anlage eines Rickham-Reservoirs/Shunt-Systems gewertet.

Die Diagnose „klinische Sepsis“ wurde ebenfalls bei Antibiotikagabe > 5 Tagen und keinen weiteren klinischen Angaben vergeben, solange die Antibiotikagabe nicht ausdrücklich prophylaktisch erfolgte.

Als Erreger einer KNS-Sepsis wurden nach den NEO-KISS-Kriterien alle Koagulase-negativen Staphylokokken gewertet.

Die Diagnose einer NEC wurde bei Bell-Stadium > II vergeben, im Sinne einer operationspflichtigen Nekrotisierenden Enterokolitis.

Für eine Einschätzung des Behandlungserfolgs wurde zwischen

- Behandlung ohne Antibiotikawechsel
- Therapiemodifikation und
- unter Therapie verstorben

unterschieden.

Bei den Reaktionen auf die Serumspiegel wurde in

- Dosisänderung
- Intervalländerung
- Änderung von Dosis und Intervall
- Beendigung der Therapie (keine Infektion oder aufgrund der Spiegel)

unterschieden.

Die Nebenwirkungen bezogen sich insbesondere auf den Kreatininwert, als Grenzwert wurde dabei nach Boer *et al.* die altersabhängige 97,5 Perzentile gewählt [107].

### 2.3.2 Linezolid-Erfassung

Für eine Erfassung von Linezolid, das als Reserveantibiotikum im Gram-positiven Bereich eingesetzt wird, erfolgte ein Audit von behandelten Kindern in fünf Kliniken. Hier lag der Fokus auf den Nebenwirkungen (insbesondere metabolische (Laktat-) Azidosen, Thrombozytopenien), welche durch Labor- und Blutgasanalysen ausgewertet wurden. Auch der Lebenstag bei Therapiestart und -ende, die Dauer und die Kumulativdosis der Linezolidtherapie wurden erfasst.

## 2.4 Dateneingabe

Die Dateneingabe der in Papierform erhobenen Daten erfolgte zunächst in einer Excel Tabelle. Es erfolgte eine Kontrolle aller eingegebenen Daten nach dem Vier-Augen-Prinzip.

Kreatininwerte wurden bei Angabe in mg/dl → µmol/l umgerechnet, um einheitliche Werte zu erhalten. Umrechnungsfaktor: 1 mg/dl ≙ 88,4 µmol/l.

Die pseudonymisierten Daten wurden anschließend mit der GNN-Datenbank verknüpft und in die zentrale Datenbank (SPSS) eingepflegt.

## 2.5 Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Für die Abbildungen wurde das Programm GraphPad Prism, Version 8.1.2 für Windows (GraphPad Software, La Jolla California, USA) verwendet.

Die Datenauswertung zu den Dosierschemata und dem Therapiemonitoring der Kliniken erfolgte anhand einer externen Excel Tabelle.

Die klinischen Charakteristika wurden anhand von Mittelwert, Standardabweichung (SD) bzw. Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben, wenn eine Intervall- oder Verhältnisskalierung vorlag. Im Falle einer Nominalskalierung erfolgten die Angaben mit Anzahl der Kinder (n) und Prozent der Kohorte.

Für die statistischen Vergleiche wurden der Chi-Quadrat bzw. der Fisher´s exact Test angewendet (kategoriale Variablen), für kontinuierliche Variablen der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Das Fehlerniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

Für die multivariablen logistischen Regressionsanalysen wurde in allen Fällen das Gestationsalter in Wochen verwendet. In der Regressionsanalyse zu Risikofaktoren für ein auffälliges Hörscreening korrigierten wir für weitere bekannte Risikofaktoren: Small for gestational age (Gewicht < 10. Perzentile, SGA), Geschlecht, Geburtsgewicht, Mehrlingsschwangerschaften, antenatale Steroide, Beatmung, „Inborn“ (Geburt in einer am GNN-beteiligten NICU, kein primärer Transport), Hirnblutungen und BPD.

Zur besseren Einteilung und Sichtbarkeit der kumulativdosisabhängigen Effekte von Vancomycin teilten wir diese in Quartile ein. Wir korrigierten in den weiteren Regressionsanalysen für die oben genannten signifikanten Risikofaktoren aus der primären Regressionsanalyse. Als Effektstärke für die Regressionsanalysen wurde die Odds Ratio (OR) mit dem 95 %-Konfidenzintervall (KI) angegeben.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Kohortenzahlen: Ein- und Ausschlüsse

Die Daten für die vorliegende Auswertung bezogen sich auf Frühgeborene, die zwischen dem 01. Januar 2009 und dem 31. Dezember 2017 geboren und in die GNN-Studie eingeschlossen wurden. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung nahmen 62 Kliniken am GNN teil. Insgesamt wurden n = 40 Kinder ausgeschlossen, bei denen eine CMV-Infektion und/oder eine Behandlung mit (Val-) Ganciclovir dokumentiert waren oder bei denen eine letale Malformation vorlag.

In Abbildung 1 wird dargestellt, dass n = 16.967 Kinder in die Datenauswertung (GNN-Kohorte) eingeschlossen werden konnten.

Aus der Vancomycin-Kohorte mit 1.110 Kindern aus 13 Kliniken wurden n = 55 Kinder aufgrund einer prophylaktischen Therapie mit Vancomycin oder aufgrund fehlender/ unvollständiger Daten ausgeschlossen, n = 11 Kinder hatten ausschließlich eine orale Therapie erhalten, zusätzlich wurden zwei Kinder aufgrund einer CMV-Infektion bzw. einer (Val-) Ganciclovirtherapie ausgeschlossen. Insgesamt konnten somit n = 1.042 Kinder in die Vancomycin-Kohorte eingeschlossen werden. Die Kinder waren zwischen dem 01. Januar 2009 und dem 30. Juni 2014 geboren.

Wir haben zudem aus der GNN-Kohorte Daten derjenigen Vancomycin-behandelten Frühgeborenen ausgewertet, die nicht in die auditierte Vancomycin-Kohorte eingeschlossen wurden (n = 3.700).

In der GNN-Kohorte lagen Hörscreeningbefunde von n = 14.370 Frühgeborenen und Tonaudiometrie-Ergebnisse des 5-Jahres-Follow-ups von n = 1.385 Kindern vor. In der Vancomycin-Kohorte lagen von n = 892 Frühgeborenen Hörscreeningbefunde und von n = 147 Kindern Tonaudiometrie-Befunde vor.

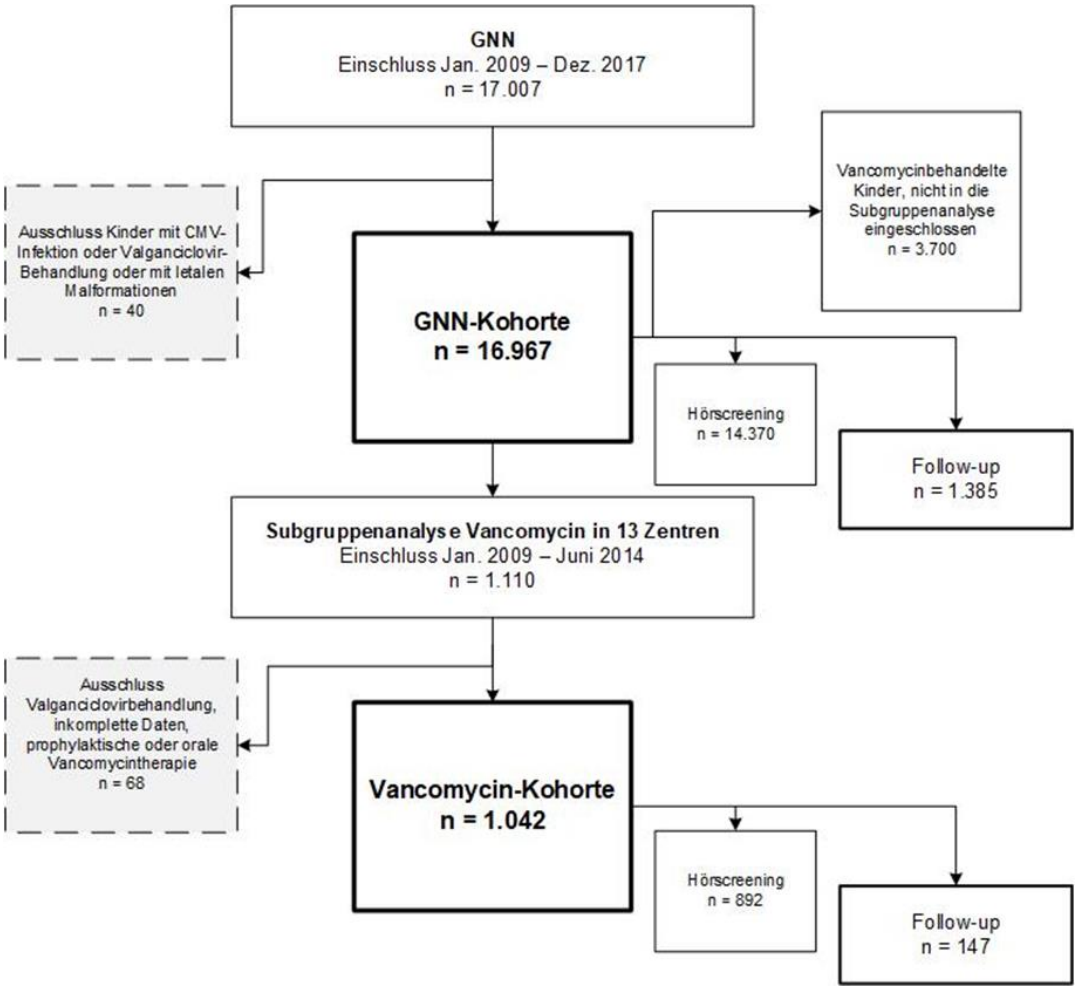


Abbildung 1: Einschluss in die GNN- und Vancomycin-Kohorte

## 3.2 Dosierschemata und therapeutisches Drug Monitoring für Vancomycin im GNN

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung der Vancomycin-Kohorte nahmen n = 54 Kliniken am GNN teil. Von n = 40 Kliniken erhielten wir Angaben über den klinikspezifischen Vancomycingebrauch und die Dosierung, von n = 14 Kliniken erhielten wir keine Rückmeldung.

Ein Großteil der Kliniken (n = 37; 92,5 %) gab an, Vancomycin bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g einzusetzen. Sechs Kliniken (15 %) gaben dabei an, sowohl Vancomycin als auch Teicoplanin zu verwenden, drei der Kliniken (7,5 %) verwendeten ausschließlich Teicoplanin.

Abbildung 2 zeigt die Angaben der Kliniken zum jeweiligen Vancomycin-Dosierschema. Als wesentliche Orientierungsgrößen wurden das Gestationsalter (postmenstruelles Alter) und das postnatale Alter der Frühgeborenen für die Dosierung von Vancomycin genannt.

Insgesamt 36 Kliniken (90 %) gaben an, ein therapeutisches Drug Monitoring anhand von Vancomycin-Talspiegeln durchzuführen, sieben Kliniken (17,5 %) bestimmten zusätzlich Bergspiegel.

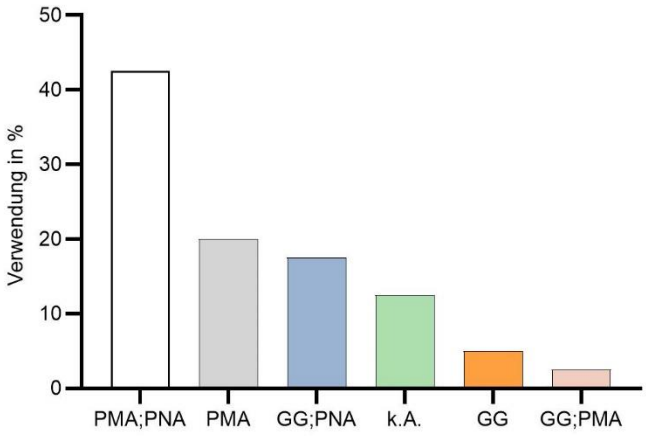


Abbildung 2: Zusammensetzung der Dosierschemata für Vancomycin in den Kliniken. Angaben in %.
PMA: postmenstruelles Alter, PNA: postnatales Alter, GG: Geburtsgewicht, k.A.: keine Angabe

Achtzehn Kliniken (45 %) gaben an, bei zu hohen Vancomycin-Talspiegeln ausschließlich Intervallanpassungen durchzuführen, sechs Kliniken (15 %) ausschließlich Dosisanpassungen. Elf Kliniken (27,5 %) verwendeten sowohl Intervall- als auch Dosisanpassungen, bei fünf Kliniken (12,5 %) fehlten die Angaben zur Therapieanpassung.

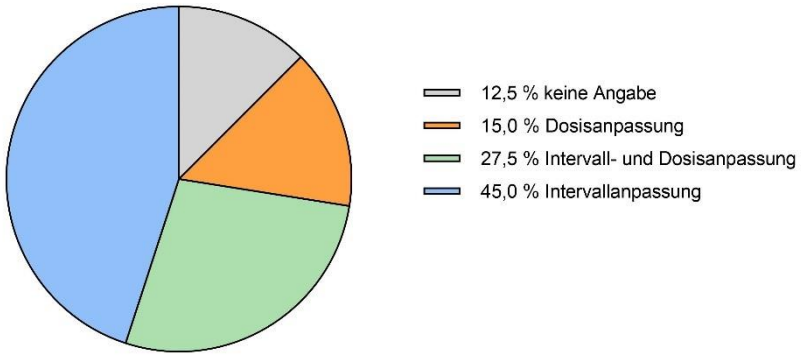


Abbildung 3: Therapieanpassung bei supratherapeutischen Vancomycin-Talspiegeln in % der Kliniken

## 3.3 Risikofaktoren für ein auffälliges Hörscreening

### Auswertung der GNN-Kohorte

Insgesamt erhielten 28,1 % (n = 4.739) der Frühgeborenen in der GNN-Kohorte eine Vancomycinbehandlung, 61,9 % (n = 10.449) eine Aminoglykosidbehandlung und 21,6 % (n = 3.636) eine Furosemidbehandlung. Die Daten basieren auf den vorhandenen Angaben zur jeweiligen Medikation (siehe Tabelle 7).

In insgesamt 10,3 % (1.481/14.370) der vorliegenden Ergebnisse zum Hörscreening ergab sich ein auffälliger Befund, in 15,3 % (n = 2.597) fehlten in der Auswertung die Daten zum Hörscreeningbefund (kein Hörscreening durchgeführt oder fehlende Angaben).

Tabelle 3 gibt die Häufigkeit an auffälligen Hörscreeningbefunden je nach Medikation in der GNN-Kohorte wieder. Durch einige fehlende Angaben zur Medikation ergibt sich hier insgesamt eine leicht niedrigere Zahl an auswertbaren Hörscreeningbefunden. In der Gruppe der Frühgeborenen ohne Vancomycin-, Aminoglykosid- oder Furosemidbehandlung zeigte sich eine deutlich niedrigere Rate an auffälligen Hörscreeningbefunden als in den Gruppen, die mit einem oder mehreren der oben genannten Medikamente exponiert waren. Bei den Frühgeborenen, die sowohl Vancomycin als auch Aminoglykoside und Furosemid erhalten hatten, zeigte sich mit 18,7 % am häufigsten ein auffälliger Hörscreeningbefund.

Tabelle 3: Häufigkeit auffälliger Hörscreeningbefunde je nach Medikation in der GNN-Kohorte

| | | | | | | | | | **Gesamt** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Vancomycin** | **-** | **-** | **-** | **-** | **X** | **X** | **X** | **X** | |
| **Aminoglykoside** | **-** | **-** | **X** | **X** | **-** | **-** | **X** | **X** | |
| **Furosemid** | **-** | **X** | **-** | **X** | **-** | **X** | **-** | **X** | |
| **Auffälliges Hörscreening n** | 261/ 4.127 | 52/ 502 | 433/ 4.819 | 165/ 954 | 78/ 655 | 47/ 292 | 211/ 1.725 | 224/ 1.195 | 1.471/ 14.269 |
| **Auffälliges Hörscreening in %** | **6,3** | **10,4** | **9,0** | **17,3** | **11,9** | **16,1** | **12,2** | **18,7** | **10,3** |

In einer logistischen Regressionsanalyse zeigten sich Vancomycin, Aminoglykoside und Furosemid als unabhängige Risikofaktoren für ein auffälliges Hörscreening (Abbildung 4). Auch die Variablen SGA und BPD waren mit einem erhöhten Risiko für ein auffälliges Hörscreening assoziiert, während das Gestationsalter in Wochen und das weibliche Geschlecht einen protektiven Effekt hatten. Für die Variablen „Inborn“, antenatale Steroide, tracheale Beatmung, Hirnblutung (IVH) und Mehrlinge zeigte sich keine signifikante Risikoerhöhung.

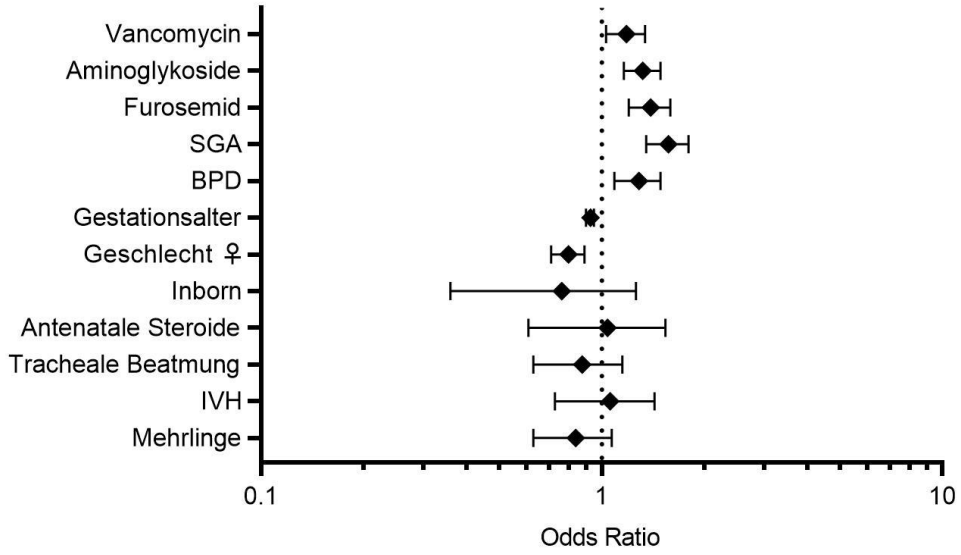


Abbildung 4: Logistische Regressionsanalyse der Risikofaktoren für ein auffälliges Hörscreening

Vancomycin: OR 1,18; 95 % KI 1,03-1,34; p = 0,016. Aminoglykoside: OR 1,31; 95 % KI 1,16-1,49; p < 0,001. Furosemid: OR 1,39; 95 % KI 1,20-1,59; p < 0,001. SGA = small for gestational age: OR 1,56; 95 % KI 1,35-1,80; p < 0,001. BPD = Bronchopulmonale Dysplasie: OR 1,28; 95 % KI 1,09-1,49; p = 0,002. Gestationsalter: OR 0,93; 95 % KI 0,90-0,95; p < 0,001. Weibliches Geschlecht: OR 0,80; 95 % KI 0,71-0,89; p < 0,001. IVH = Intraventrikuläre Hämorrhagie/Hirnblutung.

## 3.4 Vergleich der Kohorten

### 3.4.1 Vergleich der Vancomycin-Kohorte mit der GNN-Kohorte

Für die weitere Auswertung zu Vancomycin wurden die Daten von n = 1.042 Kindern verwendet, die im Rahmen dieser Arbeit erhoben wurden.

Tabelle 4 und 5 zeigen die klinischen Charakteristika und Outcome-Parameter der Vancomycin- und der GNN-Gesamtkohorte auf.

Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Kohorten

| **Klinische Charakteristika** | | **Vancomycin-Kohorte n = 1.042** | **GNN-Kohorte n = 16.967** |
|---|---|---|---|
| Geschlecht | Weiblich ♀ | 471 (45,2) | 8.321 (49,0) |
| Mehrlinge | | 304 (29,2) | 5.914 (34,9) |
| Gestationsalter in Wochen | | 27 (3,0) | 28 (4,0) |
| Geburtsgewicht in g | | 860 (450) | 1.060 (520) |
| Körperlänge in cm bei Geburt | | 34,5 (6,0) | 37 (5,5) |
| Kopfumfang in cm bei Geburt | | 24,4 (4,0) | 26 (4,0) |
| Geburtsmodus | Spontan | 82 (7,9) | 1.505 (8,9) |
| | Sectio, elektiv | 831 (80,0) | 13.667 (80,9) |
| | Notsectio | 126 (12,1) | 1.728 (10,2) |
| Ursache der Frühgeburtlichkeit | Vorzeitige Wehen | 343 (32,9) | 6.039 (35,7) |
| | Amnioninfektionssyndrom | 251 (24,1) | 3.632 (21,5) |
| | Präeklampsie | 65 (6,2) | 1.335 (7,9) |
| | HELLP-Syndrom | 87 (8,3) | 1.416 (8,4) |
| | Pathologischer Doppler | 234 (22,5) | 3.569 (21,1) |
| | Intrauterine Wachstumsretardierung | 230 (22,1) | 4.015 (23,7) |
| | Plazentalösung | 92 (8,8) | 1.237 (7,3) |
| Antenatale Steroide | | 917 (88,0) | 15.322 (90,6) |
| Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen | | 83 (52) | 62 (44) |

Die Daten sind in Anzahl und Prozent der Kinder n (%) angegeben. Die Daten zum Gestationsalter, Geburtsgewicht, Körperlänge, Kopfumfang und zur Dauer des stationären Aufenthaltes sind als Median (IQR) angegeben. HELLP = Haemolysis, Elevates Liver enzymes, Low Platelet count. Für die Ursache der Frühgeburtlichkeit war eine Mehrfachnennung möglich.

Tabelle 5: Klinische Outcome-Parameter der Kohorten

| **Klinische Outcome-Parameter** | | **Vancomycin-Kohorte** | **GNN-Kohorte** |
|---|---|---|---|
| Klinische Sepsis | | 719 (69,0) | 4.703 (27,8) |
| Blutkulturpositive Sepsis, Gram-positiv, alle | | 296 (28,4) | 1.596 (9,4) |
| Blutkulturpositive Sepsis, Gram-positiv, ohne KNS | | 59 (5,7) | 433 (2,6) |
| Blutkulturpositive Sepsis. Gram-positiv und -negativ | | 331 (31,8) | 1.975 (11,7) |
| | Gesamtzahl der Erreger | 427 | 2.363 |
| | KNS | 251 (58,8) | 1.234 (52,2) |
| | *Staphylococcus aureus* | 37 (8,7) | 233 (9,8) |
| | MRSA | 6 (1,4) | 14 (0,6) |
| | *Escherichia coli* | 16 (3,7) | 154 (6,5) |
| | *ESBL-Escherichia coli* | 3 (0,7) | 37 (1,6) |
| | Enterokokken | 16 (3,7) | 139 (5,9) |
| | VRE | 3 (0,7) | 20 (0,8) |
| | *Klebsiella* spp. | 14 (3,3) | 103 (4,4) |
| | Gruppe B Streptokokken | 8 (1,9) | 81 (3,4) |
| | *Enterobacter* spp. | 14 (3,3) | 111 (4,7) |
| | Andere Erreger | 55 (13,0) | 237 (10,0) |
| Pneumonie | | 77 (7,5) | 117 (0,7) |
| Hirnblutung (IVH) | | 235 (22,6) | 2.952 (17,4) |
| Hirnblutung (IVH) Grad | Grad I | 72 (6,9) | 1204 (7,1) |
| | Grad II | 61 (5,9) | 746 (4,4) |
| | Grad III | 46 (4,4) | 495 (2,9) |
| | Grad IV | 56 (5,4) | 494 (2,9) |
| Periventrikuläre Leukomalazie | | 50 (4,8) | 499 (3,0) |
| ROP, operationspflichtig | | 59 (5,7) | 403 (2,4) |
| NEC, operationspflichtig | | 57 (5,5) | 416 (2,5) |
| FIP, operationspflichtig | | 52 (5,0) | 378 (2,2) |
| Persistierender Ductus Arteriosus, operationspflichtig | | 96 (9,2) | 631 (3,7) |
| BPD | | 326 (31,3) | 2.092 (12,7) |
| BPD/Tod | | 376 (36,1) | 3.396 (20,0) |
| Tod stationär | | 77 (7,4) | 613 (3,6) |

Die Daten sind in Anzahl n und Prozent (%) angegeben. Mehrfache Sepsis-Episoden und der Nachweis von mehreren Erregern sind mit einberechnet. KNS = Koagulase-negative Staphylokokken, spp. = species pluralis, ESBL = Extended spectrum beta lactamase, VRE = Vancomycin-resistente Enterokokken, ROP = Retinopathy of prematurity, NEC = Nekrotisierende Enterokolitis, FIP = Fokale intestinale Perforation, BPD = Bronchopulmonale Dysplasie.

### 3.4.2 Vergleich der Vancomycin-Kohorten

Die nachfolgende Tabelle 6 stellt die Unterschiede zwischen der in dieser Arbeit auditierten Vancomycin-Kohorte (n = 1.042, Geburtsjahr 2009–2014) und den Vancomycin-behandelten Frühgeborenen der GNN-Kohorte, die nicht auditiert wurden (n = 3.700, Geburtsjahr 2009–2017), dar.

Tabelle 6: Vergleich der Vancomycin-Kohorten.

| | **Auditierte Vancomycin-Kohorte 2009–2014** n = 1.042 | **GNN-Vancomycin-behandelt (nicht auditiert) 2009–2017** n = 3.700 | **p** |
|---|---|---|---|
| **Gestationsalter in Wochen** Mittelwert (SD); Median | 27,2 (2,5) 27,0 | 26,7 (2,5) 26,3 | < 0,001 |
| **Geburtsgewicht in g** Mittelwert (SD); Median | 893 (295) 860 | 841 (291) 790 | < 0,001 |
| **SGA** | 209 (20,2) | 752 (20,3) | 0,895 |
| **Geschlecht weiblich** | 470 (45,2) | 1.643 (44,4) | 0,624 |
| **Mehrlinge** | 304 (29,3) | 1.256 (33,9) | 0,005 |
| **Sectio (Notfall und elektiv)** | 955 (92,2) | 3.269 (88,7) | 0,004 |
| **Sepsis mit Erregernachweis** | 330 (31,8) | 1.042 (28,2) | 0,026 |
| **BPD** | 324 (31,2) | 1.402 (37,9) | < 0,001 |
| **Hirnblutung (IVH)** | 232 (22,3) | 1.156 (31,3) | < 0,001 |
| **PVL** | 48 (4,6) | 211 (5,7) | 0,167 |
| **ROP**, operationspflichtig | 58 (5,6) | 236 (6,4) | 0,337 |
| **NEC**, operationspflichtig | 56 (5,4) | 259 (7,0) | 0,065 |
| **FIP**, operationspflichtig | 51 (4,9) | 250 (6,8) | 0,031 |
| **Tod stationär** | 77 (7,4) | 224 (6,1) | 0,113 |

Gestationsalter und Geburtsgewicht sind mit Mittelwert (SD) und Median dargestellt, alle weiteren Variablen mit der Anzahl n und Prozent (%). Statistische Auswertung mittels Fishers exact Test (kategoriale Variablen) bzw. Mann-Whitney-U-Test (kontinuierliche Variablen). SGA = Small for gestational age (< 10. Perzentile), BPD = Bronchopulmonale Dysplasie, PVL = Periventrikuläre Leukomalazie, ROP = Retinopathy of prematurity, NEC = Nekrotisierende Enterokolitis, FIP = Fokale Intestinale Perforation.

In der auditierten Vancomycin-Kohorte zeigten sich signifikant höhere Raten an Sectio und Notsectio als Geburtsmodi sowie eine höhere Anzahl an Sepsis-Episoden mit Erregernachweis in der Blutkultur im Vergleich zur GNN-Subgruppe Vancomycin-behandelter VLBWI.

Die Variablen BPD, IVH und operationspflichtige FIP waren in der auditierten Vancomycin-Kohorte seltener als in der GNN-Subgruppe Vancomycin-behandelter VLBWI, wobei letztere Kohorte ein niedrigeres Gestationsalter und Geburtsgewicht aufwies.

### 3.4.3 Einsatz zusätzlicher ototoxischer Medikamente

Alle drei Kohorten wiesen unterschiedlich hohe Raten an Komedikation mit Aminoglykosiden und Furosemid auf. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Komedikation in den drei Kohorten im Vergleich

| | **Auditierte Vancomycin-Kohorte 2009–2014** n = 1.042 | **GNN-Vancomycin-behandelt (nicht auditiert) 2009–2017** n = 3.700 | **GNN-Kohorte Gesamt** n = 16.967 |
|---|---|---|---|
| **Vancomycin** | 1.042/1.042<br>100 % | 3.700/3.700<br>100 % | 4.739/16.886<br>28,1 % |
| **Aminoglykoside** | 826/1.042<br>79,3 % | 2.761/3.699<br>74,6 % | 10.449/16.885<br>61,9 % |
| **Furosemid** | 376/1.033<br>36,4 % | 1.509/3.673<br>41,1 % | 3.636/16.807<br>21,6 % |

Es wurde jeweils die Anzahl der behandelten Frühgeborenen und die Anzahl an vorhandenen Daten für das jeweilige Medikament angegeben.

## 3.5 Vancomycin-Behandlung

### Diagnosen, Therapiedauer, kumulative Dosen

Bei der im Rahmen dieser Arbeit auditierten Vancomycin-Kohorte wurden pro Klinik 21–214 Frühgeborene in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt konnten n = 1.685 Vancomycin-Therapiezyklen erfasst werden, pro Frühgeborenem wurden 1–8 Therapiezyklen erfasst (im Median 1 Zyklus).

In n = 1.530 Zyklen konnten die Diagnosen erfasst werden, die im Folgenden aufgeführt sind:

- Klinische Sepsis/Antibiotika > 5 Tage (n = 713; 46,6 %)
- Infektionsverdacht/Antibiotika < 5 Tage (n = 289; 18,9 %)
- KNS-Sepsis (n = 251; 16,4 %)
- Blutkultur-positive Sepsis (n = 176; 11,5 %)
- Haut- und Weichteilinfektion (n = 48; 3,1 %)
- NEC (n = 30; 1,9 %)

Als seltenere Diagnosen wurden Pneumonien, Meningitis/zerebrale Infektion sowie Vancomycin als initiales Antibiotikum mit (jeweils < 1 %) erfasst.

Wie in Tabelle 5 dargestellt, waren im Falle einer Blutkultur-positiven Sepsis KNS (*Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus capitis und Staphylococcus haemolyticus*), die häufigsten Erreger, gefolgt von *Staphylococcus aureus*, Enterokokken, *Escherichia coli* sowie Klebsiellen und *Enterobacter* in absteigender Häufigkeit. In unserer Kohorte zeigte sich in 14 Fällen eine positive PCR (polymerase chain reaction) ohne Nachweis von Erregern in der Blutkultur. Die Erreger waren hier in vier Fällen KNS, in drei Fällen *Escherichia coli*, des Weiteren *Staphylococcus aureus*, Enterobacter, Enterokokken und Streptokokken.

Die Gesamttherapiedauer mit Vancomycin betrug im Median 10 Tage (IQR 11,5 Tage, Minimum–Maximum 1–128 Tage).

Die Kumulativdosen von Vancomycin lagen zwischen 9,8 mg/kg KG und 5.010,9 mg/kg KG, dabei im Median bei 169,5 mg/kg KG (IQR 216,9).

Der Therapieerfolg der Vancomycin-Zyklen wurde in 89,8 % ohne Umstellung des Antibiotikums erfasst, in 7,3 % erfolgte eine Umstellung der Antibiotikatherapie. In 2,9 % (n = 39) verstarben die Kinder während der Vancomycintherapie. Daten zum Therapieerfolg fehlten in n = 357 Zyklen.

Nephrotoxische Nebenwirkungen im Sinne einer Serum-Kreatininerhöhung nach lokalen Laborreferenzwerten gemäß Alter des Kindes wurden in 19,9 % (121/609 mit vorhandenen Kreatinindaten) der Fälle erfasst.

## Therapeutisches Drug Monitoring von Vancomycin

Vancomycin-Talspiegel konnten in n = 13 Zentren von insgesamt n = 652 Frühgeborenen erfasst werden. In drei Zentren wurden dabei nur bei einzelnen Kindern Talspiegel bestimmt.

Ein Großteil der Kliniken (11/13) definierte 5–10 µg/ml als Zielbereich für die Vancomycin-Talspiegel. In einer Klinik erfolgten regulär Bergspiegelbestimmungen, in drei Kliniken in einzelnen Fällen.

Insgesamt wurden n = 1.499 Talspiegel erfasst (1 bis 14 Spiegel pro Kind). Der Median der Talspiegel lag bei 5,0 µg/ml (IQR 5,0 µg/ml), Minimum und Maximum lagen bei 0,1 bzw. 104,8 µg/ml.

Die Verteilung der Vancomycin-Talspiegel ist im Folgenden dargestellt:

- < 5 µg/ml: 48,0 % (n = 719)
- 5–10 µg/ml: 36,7 % (n = 550)
- 10 µg/ml: 15,3 % (n = 230)

Insgesamt konnten n = 1.304 ärztliche Reaktionen auf Talspiegel erfasst werden.

Betrachtet man alle Spiegel, erfolgte in 54,8 % keine Reaktion oder Therapieänderung auf die Spiegel, in 19,1 % eine Dosisanpassung und in 11,6 % eine Intervallanpassung. In 2,3 % erfolgte eine gleichzeitige Dosis- und Intervallanpassung, während in 12,2 % die Therapie mit Vancomycin kurz nach dem Talspiegel beendet oder umgestellt wurde (nicht differenziert in „keine Infektion“ oder Therapieabbruch aufgrund des Spiegels).

Abbildung 5 gibt die ärztlichen Reaktionen auf die Vancomycin-Talspiegel in Abhängigkeit der Höhe der Talspiegel wieder.

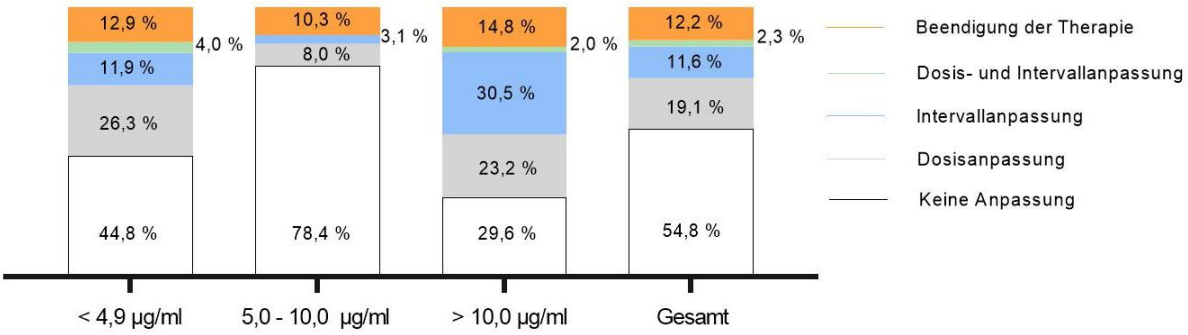


Abbildung 5: Anpassung/Reaktionen auf die Vancomycin-Talspiegel

Bei Vancomycin-Talspiegeln > 10 µg/ml wurden insbesondere Intervallanpassungen durchgeführt (30,5 %), in 29,6 % erfolgten keine Reaktionen auf die Spiegel. Bei subtherapeutischen Talspiegeln mit Werten < 5 µg/ml erfolgten in 44,8 % keine Reaktionen, auch hier kam es häufiger zu Intervall- als zu Dosisanpassungen. Im therapeutischen Bereich von 5–10 µg/ml fanden in 8,0 % Dosisanpassungen statt, in 3,1 % Intervallanpassungen.

## 3.6 Zusätzliche ototoxische Medikamente bei Vancomycin-behandelten Frühgeborenen

### 3.6.1 Aminoglykosidbehandlung

In der auditierten Vancomycin-Kohorte wurden n = 826 Kinder (79,3 %) im Verlauf des ersten stationären Aufenthaltes mit Aminoglykosiden behandelt. Davon erhielten 86,2 % (n = 712) Gentamicin und 13,3 % (n = 110) Tobramycin. Vier Kinder (0,5 %) erhielten sowohl Gentamicin als auch Tobramycin.

Insgesamt wurden n = 928 Aminoglykosidzyklen erfasst. Die Behandlungstage mit Aminoglykosiden lagen im Median bei 4 Tagen (IQR 3 Tage; Minimum–Maximum 1–48). Die Kumulativdosis lag im Median bei 12 mg/kg KG (IQR 10,4; Minimum–Maximum 1,7–165,4 mg/kg KG). Hierzu lagen Kumulativdosen von n = 780 Frühgeborenen vor.

Die häufigsten Diagnosen für den Start der Aminoglykosidtherapie teilten sich dabei in

- 50,4 % Klinische Sepsis/Antibiotikatherapie > 5 Tage (n = 468 Zyklen)
- 36,0 % Initiale Therapie bei Frühgeburtlichkeit (n = 334 Zyklen)
- 2 % Blutkultur-positive Sepsis
- 2 % KNS-Sepsis

sowie 9,6 % weitere Diagnosen auf.

Die Aminoglykosid-Zyklen wurden in 61,1 % mit erfolgreich (ohne Umstellung der Antibiotikatherapie) und in 26,8 % mit einer Antibiotikaumstellung angegeben. In 2 Fällen (0,2 %) verstarben die Kinder während der Aminoglykosidtherapie. In 11,9 % fehlten Angaben zur Effektivität der Aminoglykosidbehandlung.

Insgesamt wurden n = 431 Aminoglykosid-Talspiegel und n = 370 ärztliche Reaktionen auf die Talspiegel erfasst. Der Zielspiegel lag dabei in den meisten Kliniken (> 67 % der Fälle) bei < 2 µg/ml, in den weiteren Kliniken bei < 1,5 oder < 1 µg/ml.

Die Talspiegel lagen im Median bei 1,25 µg/ml (IQR 1,63 µg/ml, Gesamtbereich 0,0–11,2 µg/ml). Insgesamt lagen 7,9 % der Talspiegel unter 0,5 µg/ml, 62,4 % zwischen 0,5 µg/ml und 2 µg/ml und 29,7 % über 2 µg/ml.

Unter den n = 370 erfassten Reaktionen der Kliniken erfolgte in 63 % keine Reaktion auf die Talspiegel, in 26,2 % eine Umstellung bzw. Beendigung der Therapie. In 5,7 % erfolgten Dosis-, in 4,6 % Intervallanpassungen, in 0,5 % Dosis- und Intervallanpassung. Bei zu

hohen Aminoglykosid-Talspiegeln (> 2 µg/ml) erfolgte in 12,6 % eine Intervallanpassung, in 9,4 % eine Dosisanpassung.

In 25,4 % (133/524) der Aminoglykosid-behandelten Kinder mit vorhandenen Daten traten Erhöhungen des Serumkreatinins auf.

### 3.6.2 Furosemidbehandlung

In unserer Kohorte erhielten n = 376 (36,4 %) Kinder Furosemid.

Die Behandlungsdauer lag im Median bei 8 Tagen (IQR 20, Minimum–Maximum 1–291 Tage), die Kumulativdosis im Median bei 10 mg/kg KG (IQR 29 mg/kg KG, Minimum–Maximum 9,3–835,7 mg/kg KG).

## 3.7 Effekte der Antibiotika auf das Hörscreening

In der auditierten Vancomycin-Kohorte ergab das neonatale Hörscreening in 18,0 % (n = 161/892) einen auffälligen Befund.

Das Screening erfolgte in 68,3 % mittels Automated Auditory Brain Response (AABR), in 18,1 % mittels Otoakustischer Emissionen (OAE) und in 13,6 % durch eine Brainstem Evoked Response Audiometry (BERA).

### 3.7.1 Vancomycin-Kumulativdosis

Abbildung 6 zeigt die Kumulativdosis von Vancomycin jeweils unterteilt in die Subgruppe mit unauffälligem bzw. auffälligem Hörscreening. Der Median der Kumulativdosis lag in der Gruppe mit unauffälligem Hörscreening mit 150,8 mg/kg KG (IQR 203,4 mg/kg KG) signifikant unter dem der Gruppe mit auffälligem Hörscreening. Hier betrug die Kumulativdosis im Median 229,5 mg/kg KG (IQR 248,2 mg/kg KG). Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich ein p-Wert von < 0,001.

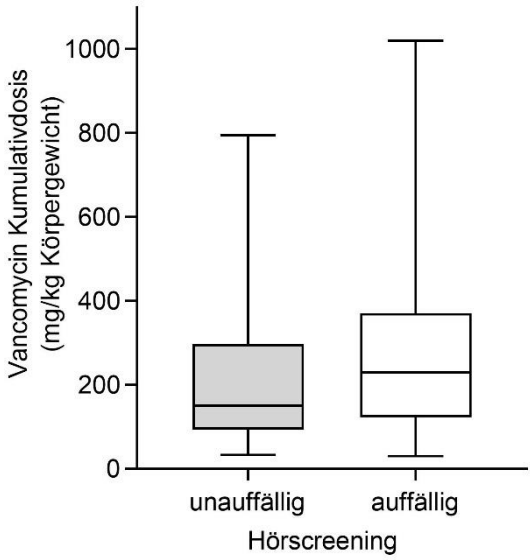


Abbildung 6: Vancomycin Kumulativdosis und Testergebnis Hörscreening bei Entlassung aus dem primären stationären Aufenthalt

In einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse zeigte sich mit steigender Kumulativdosis von Vancomycin (analysiert in Quartilen) ein steigendes Risiko für ein auffälliges Hörscreening. Das obere Quartil der Vancomycin-Kumulativdosis (P > 75) lag bei > 314 mg/kg KG. Die zusätzliche Gabe von Furosemid oder Aminoglykosid hatte in der Regressionsanalyse keinen unabhängigen Einfluss (Abbildung 7).

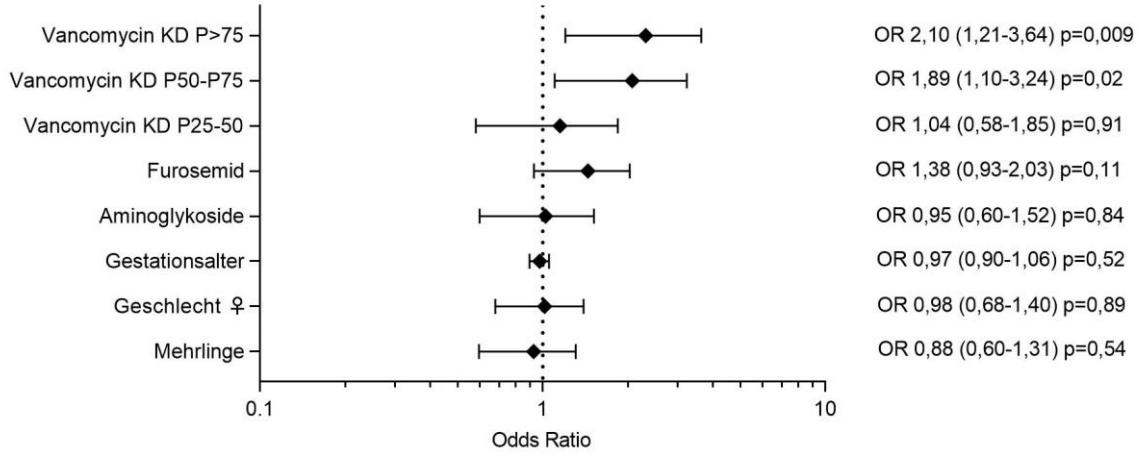


Abbildung 7: Logistische Regressionsanalyse mit „auffälligem Hörscreening“ als unabhängigem Parameter: KD = Kumulativdosis, P = Perzentile, p = P-Wert. Dargestellt sind jeweils die Odds Ratio OR (95 % KI).

Auch korrigiert für die Variable „bestätigte Infektion“ (ausschließlich Blutkultur-positive Sepsis, KNS-Sepsis, NEC, Meningitis; nicht in der Abbildung dargestellt) blieb der risikoerhöhende Effekt bei einer Vancomycin-Kumulativdosis > 75. Perzentile nachweisbar (OR 2,08; 95 % KI 1,17–3,68; p = 0,012). Die Variable „bestätigte Infektion“ hatte in diesem Modell keinen signifikanten Einfluss (OR 1,09; 95 % KI 0,72–1,64; p = 0,685).

### 3.7.2 Vancomycin-Talspiegel

Betrachteten wir ausschließlich den ersten Vancomycin-Talspiegel pro Kind (n = 652 Spiegel), so konnten bei n = 590 Talspiegeln die jeweiligen Behandlungskonsequenzen der Kliniken erfasst werden.

Abbildung 8 zeigt, dass insbesondere dann, wenn die NICU sowohl mit einer Dosis- als auch einer Intervallanpassung auf den Vancomycin-Talspiegel reagiert hatte, die Rate an auffälligen Hörscreeningbefunden der behandelten Kinder hoch war (36 %). Bei Reaktionen mit einer Dosisanpassung hatten 25 % der Kinder (20/80) ein auffälliges Hörscreening, in der Gruppe mit Intervallanpassung 17 % (11/65).

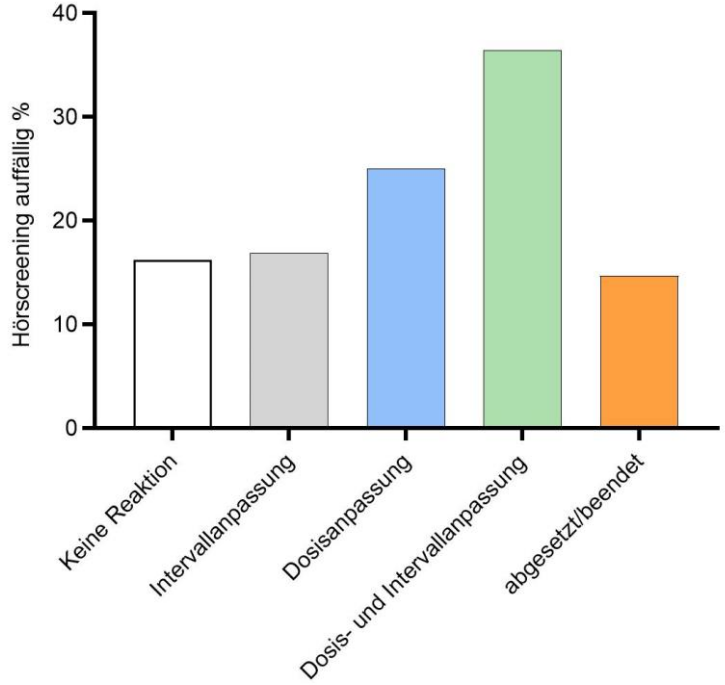


Abbildung 8: Rate auffälliger Hörscreeningbefunde je nach Anpassung des Vancomycin-Talspiegels

### 3.7.3 Aminoglykoside

Zudem stellten wir uns die Frage, ob in der auditierten Vancomycin-Kohorte ggf. ein dosisabhängiger Effekt von zusätzlich eingesetzten Aminoglykosiden besteht.

Die Aminoglykosid-Kumulativdosis bei Frühgeborenen mit unauffälligem Hörscreening-befund zeigte sich dabei niedriger als bei Frühgeborenen mit auffälligem Befund (Median 11,5 mg/kg KG; IQR 9,5 bzw. 13,6 mg/kg KG; IQR 11,6; p = 0,005).

Betrachtete man Gentamicin und Tobramycin getrennt, trat ein auffälliges Hörscreening in 19,8 % (121/612) der mit Gentamicin behandelten Kinder und in 10,4 % (10/96) der mit Tobramycin behandelten Kinder auf, p = 0,028 (Chi-Quadrat-Test). Aufgrund der geringen Anzahl der verfügbaren Aminoglykosid-Talspiegel in dieser retrospektiven Kohorte verzichteten wir auf weiterführende Regressionsanalysen. Diese Beobachtung sollte jedoch Ausgangspunkt für zukünftige, prospektive Studien sein.

### 3.7.4 Furosemid

In unserer Kohorte zeigte sich kein signifikanter Effekt der Furosemid-Kumulativdosis auf auffällige Hörscreeningbefunde: der Median der Kumulativdosis lag bei auffälligem Hör-screening bei 10,5 mg/kg KG; IQR 39,7 und bei unauffälligem Hörscreening bei 8,6 mg/kg KG; IQR 26,4; p = 0,371 (Mann-Whitney-U-Test).

## 3.8 Daten der 5-Jahres Nachuntersuchung

Daten der 5-Jahres-Follow-up Untersuchung inklusive Tonaudiometrie lagen von n = 1.385 Kindern der GNN-Kohorte vor. Davon hatten n = 404 Kinder (29,2 %) eine intravenöse Vancomycinbehandlung während des ersten stationären Aufenthaltes erhalten.

Die mit Vancomycin behandelten Kinder hatten häufiger auffällige Hörtestergebnisse (Tonaudiometrien) im Alter von 5 Jahren als die Kinder, die nicht mit Vancomycin behandelt worden waren (34,2 % vs. 27,8 %, p = 0,019).

Tabelle 8: Tonaudiometrie-Ergebnisse des 5-Jahres-Follow-ups

| | **GNN-Kohorte kein Vancomycin** | **GNN-Kohorte Vancomycin** | **GNN-Kohorte gesamt** |
|---|---|---|---|
| **Auffälliger Hörtest n in %** | 273/981 (27,8) | 138/404 (34,2) | 411/1.385 (29,7) |
| **Geburtsgewicht in g, Mittelwert (SD)** | 1.105 (270) | 865 (260) | 1.035 (288) |

In einer logistischen Regressionsanalyse (korrigiert für die Variablen Gestationsalter und Geburtsgewicht) zeigte sich Vancomycin nicht als unabhängiger Risikofaktor für einen auffälligen Hörtest (OR 1,26; 95 % KI 0,96–1,66; p = 0,09).

In der Gruppe der Kinder mit auffälligem Hörscreening bei Entlassung zeigte sich kein Einfluss von Vancomycin auf die Rate an auffälligen Tonaudiometrie-Ergebnissen im Alter von 5 Jahren. Interessanterweise hatte die initiale Vancomycinbehandlung in der Gruppe der Kinder mit unauffälligem Hörscreening bei Entlassung einen nachhaltigen Effekt auf eine langfristige Hörstörung bzw. auffällige Tonaudiometrie (Vancomycin: 119/349; 34,1 % vs. kein Vancomycin: 243/870; 27,9 %; p = 0,03)

Aus der auditierten Vancomycin-Kohorte konnten Daten von n = 147 Kindern zum Follow-up verwendet werden (Tabelle 9). Bei einer Vancomycin-Kumulativdosis über der 75. Perzentile waren signifikant häufiger auffällige Tonaudiometrie-Ergebnisse als in der restlichen Kohorte zu finden (51,6 % vs. 30 %; p = 0,03).

Eine Vancomycin-Kumulativdosis < 75. Perzentile (< 314 mg/kg KG) ging in einer multivariablen Regressionsanalyse (korrigiert für Gestationsalter, Geburtsgewicht, Aminoglykosid- und Furosemidtherapie) mit einer Risikoreduktion für eine auffällige Tonaudiometrie einher (OR 0,29; 95 % KI 0,1–0,8; p = 0,035).

Tabelle 9: Kumulativdosisabhängige Tonaudiometrie-Ergebnisse bei 5-Jährigen in der Vancomycin-Kohorte

| | **Kumulativdosis Vanco P < 25** | **Kumulativdosis Vanco P 25–50** | **Kumulativdosis Vanco P 50–75** | **Kumulativdosis Vanco P > 75** | **Gesamt** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Tonaudiometrie auffällig** | 11 (33,3) | 12 (27,9) | 10 (25,0)* | **16 (51,6)*** | 49 (33,3) |
| **Geburtsgewicht in g** | 954 (257) | 919 (248) | 804 (266) | 708 (209) | 851 (262) |
| **KD Vancomycin in mg/kg KG** | 59,6 (26,6) | 133,7 (21,1) | 244,1 (44,6) | 641,1 (348,7) | 254,1 (265,4) |

Die Auswertung umfasste n = 147 Kinder. Die Tonaudiometrie-Befunde sind in n (%) angegeben, Geburtsgewicht und Kumulativdosis mit Mittelwert und Standardabweichung (SD). P = Perzentile, KD = Kumulativdosis,* signifikante Werte.

## 3.9 Linezolid als Alternativantibiotikum

In der GNN-Kohorte erhielten 1,1 % der Kinder Linezolid (124/10.880). Insgesamt verwendeten 31 Kliniken Linezolid, wobei nur 13 Kliniken mehr als drei Kinder mit Linezolid behandelt hatten. Das Gestationsalter dieser Kinder lag im Mittel bei 25,1 Wochen (Median 25, IQR 2), das Geburtsgewicht bei 708,2 g (Median 655 g, IQR 322,5).

Grund der Behandlung war bei 41 % (50/121) dieser Frühgeborenen eine Blutkultur-positive Sepsis, n = 20 Kinder (16,1 %) verstarben während des stationären Aufenthaltes.

Als vorausgegangene Antibiotikatherapie hatten 69,4 % (86/124) Vancomycin erhalten, 94,4 % (117/124) Aminoglykoside und 80,5 % (99/123) erhielten zusätzlich Furosemid.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die klinischen Daten von n = 41 Linezolid-behandelten Kindern detailliert auditiert. Die Daten stammen aus fünf Kliniken, pro Klinik wurden zwischen einem und 23 Kinder im Zeitraum Januar 2009 – Juni 2014 mit Linezolid behandelt. Das Geburtsgewicht lag im Mittelwert bei 738,5 g (Median 715 g; IQR 412,5), das Gestationsalter bei 25,6 Wochen (Median 25; IQR 2,5).

Weitere Expositionen mit Medikamenten beinhalteten in der auditierten Kohorte 80,5 % (33/41) Vancomycin, 87,8 % (36/41) Aminoglykoside und 71,1 % (27/38) Furosemid. Stationär verstarben drei Kinder (7,3 %).

Insgesamt wurden 50 Linezolid-Zyklen (1–3 pro Frühgeborenem) erfasst. In 44 % (22/50) konnte als Diagnose eine klinische Sepsis erfasst werden, in 10 % (5/50) trat eine Blutkultur-positive Sepsis auf, in 8 % (4/50) eine KNS-Sepsis. Drei Kinder (6 %) litten an Haut- und Weichteilinfektionen, je ein Zyklus (2 %) wurde aufgrund eines Infektionsverdachtes (Behandlung < 3 Tage), perioperativ und bei NEC begonnen, in 26 % (13/50) fehlte in der Erhebung eine klare Diagnose.

Der Lebenstag bei Linezolidtherapiebeginn lag im Median bei 25,5 Tagen (IQR 13,8), das Therapieende bei 36,5 Tagen (IQR 15,8). Die Vancomycintherapie der Kinder fand in der Regel früher statt: Median Lebenstag 10–19,5 (IQR 8,5 bzw. 10).

Die Kumulativdosis der Linezolid-Therapie lag im Median bei 293,5 mg/kg KG (IQR 263,6 mg/kg KG), die Therapiedauer bei 11 Tagen (IQR 9).

Bei neun von 41 Kindern konnten keine Nebenwirkungen unter Therapie mit Linezolid dokumentiert werden, in sechs Fällen fehlten Angaben zu den Nebenwirkungen.

Bei 26 Kindern konnten Auffälligkeiten im Sinne einer Thrombozytopenie oder einer (Laktat-) Azidose (> 2 mmol/l) nachgewiesen werden. Davon hatte ein Kind eine bereits vor Therapiebeginn bestehende metabolische Azidose, drei Kinder eine bereits vor

Therapiebeginn bestehende Thrombozytopenie ohne weitere Angaben zu Nebenwirkungen. Im Weiteren wurden nur Kinder berücksichtigt, die mindestens eine neu aufgetretene Nebenwirkung oder deutliche Verschlechterung präsentierten (n = 22). Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 10 zusammenfassend aufgeführt.

Tabelle 10: Nebenwirkungen unter Linezolidtherapie

| Nebenwirkung | Anzahl n | Angaben in % |
|---|---|---|
| **Thrombozytopenie** | **13/22** | **59 %** |
| Davon vorbestehend | 7/13 | 54 % |
| Davon deutlich verschlechtert | 1/7 | 14 % |
| **Azidose** | **18/22** | **82 %** |
| Davon vorbestehend | 1/18 | 6 % |
| Metabolisch | 9/18 | 50 % |
| Respiratorisch | 2/18 | 11 % |
| Gemischt/unklar | 7/18 | 39 % |
| Laktatazidose | 4/18 | 22 % |
| **Laktaterhöhung ohne Angabe Azidose** | **1/22** | **5 %** |
| **Thrombozytopenie und Azidose** | **9/22** | **41 %** |
| Davon neue Thrombozytopenie unter Azidose | 1/9 | 11 % |
| Neu aufgetretene Azidose unter Thrombozytopenie | 5/9 | 56 % |
| Neu aufgetretene Thrombozytopenie und Azidose | 3/9 | 33 % |

Die Angaben sind in Anzahl n und Prozent % der Kinder mit Nebenwirkungen (fett gedruckt) bzw. in Anzahl n und Prozent % der jeweiligen Nebenwirkung angegeben.

Insbesondere die Thrombozytopenie zeigte sich in 54 % als Surrogatmarker einer klinischen Sepsis bzw. Verbrauchskoagulopathie vorbestehend. In 41 % zeigte sich sowohl eine Thrombozytopenie als auch eine Azidose, wobei nur 33 % davon sowohl eine neu aufgetretene Azidose als auch Thrombozytopenie widerspiegelten, in 56 % zeigte sich eine Azidose unter vorbestehender Thrombozytopenie.

Eine Laktatazidose konnte insgesamt bei vier Kindern bestätigt werden. Bei acht von 18 Kindern mit Azidose (44,4 %) fehlten Angaben zum Laktat. Bei einem Kind wurde ein erhöhtes Laktat ohne Angaben zu einer Azidose dokumentiert.

# 4 Diskussion

Arzneimittelsicherheit ist ein wichtiger Aspekt der Versorgungsqualität von sehr kleinen Frühgeborenen. Vancomycin wird häufig auf neonatologischen Intensivstationen in Deutschland eingesetzt, allerdings ist die Evidenz zu potenziellen Nebenwirkungen, wie z.B. Ototoxizität, sehr eingeschränkt. Aus diesem Grund haben wir Daten der größten deutschen Beobachtungsstudie von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g, dem GNN, ausgewertet und zudem ein Audit zur Therapiesteuerung bei mehr als 1.000 mit Vancomycin behandelten Frühgeborenen durchgeführt. Wir konnten feststellen, dass die Therapie mit Vancomycin kumulativdosisabhängig das Risiko für auffällige Hörscreeningbefunde bei Entlassung aus der Klinik erhöht. Selbst wenn das Hörscreening bei Entlassung unauffällig ausfiel, war das Risiko für eine bleibende Hörstörung (Tonaudiometrie im Alter von 5 Jahren) bei Vancomycintherapie in der Neugeborenenzeit erhöht. Dies trifft vor allem für Frühgeborene zu, die eine hohe Vancomycin-Kumulativdosis erhielten.

Die Grundlage unserer Fragestellung war die Auswertung von Daten aus 40 Kliniken zur Vancomycintherapie von Frühgeborenen, die zeigte, dass deutschlandweit unterschiedliche Schemata der Dosierung und des therapeutischen Drug Monitorings zum Einsatz kommen. Diese Daten stehen im Einklang mit nationalen und internationalen Daten zum heterogenen Antibiotikagebrauch bei Frühgeborenen [15,45–48]. Die Dosierungsschemata von Vancomycin schwanken zwischen den Studien, wobei auch international insbesondere das Gestationsalter und das postnatale Alter eine entscheidende Rolle für die Dosierung spielen. In einigen Empfehlungen wird auch das Serumkreatinin als Faktor mit einbezogen [56,108]. Daher war es naheliegend, dass Nebenwirkungen, wie z.B. Ototoxizität, zumindest teilweise auf Behandlungsunterschiede zurückzuführen sein könnten.

In einer vergleichbaren Umfrage des Extended Neonatal Network in Großbritannien zeigten sich unter 29 NICUs siebzehn unterschiedliche Kombinationen aus Vancomycin-Dosis, -Intervall und therapeutischem Drug Monitoring. Über 70 % der Kliniken verwendeten ein therapeutisches Drug Monitoring anhand von Talspiegeln [109]. In unserer Kohorte zeigten sich ähnliche Ergebnisse bezüglich der unterschiedlichen Schemata, wobei insgesamt mehr Kliniken (90 %) ein therapeutisches Drug Monitoring verwendeten. Eine Dosierung anhand von Serumkreatinin-Werten gab keine Klinik in unserer Studie explizit an.

Der häufige Gebrauch von Vancomycin (in unserer Auswertung 92,5 % der Kliniken) spiegelt den hohen Stellenwert des Antibiotikums in der neonatologischen Versorgung wider. Betrachtet man, dass insgesamt 28 % der Frühgeborenen im GNN mit Vancomycin

behandelt wurden, wird die Notwendigkeit einer guten Studienlage zu Vancomycin und der Arzneimittelsicherheit bei Frühgeborenen deutlich. Auch Litz *et al*. konnten in einer deutschlandweiten Studie den hohen Gebrauch von Vancomycin (48 %) in der Behandlung einer LOS zeigen [15], wobei sich die gewählten Studienzentren mit dem GNN teilweise überschneiden.

Um unsere Daten für zukünftige Antibiotic-Stewardship-Programme nutzbar zu machen, ist eine Bestandsaufnahme der wichtigsten Behandlungsindikationen erforderlich.

Vancomycin wird bei VLBWI aufgrund des erwartbaren Spektrums an Infektionserkrankungen, insbesondere aufgrund der Dominanz Gram-positiver Erreger bzw. Gefäßkatheter-assoziierter Infektionen, im GNN ebenso wie in anderen Netzwerkstudien eingesetzt [43,44]. Ein Erregernachweis in der Blutkultur bei Sepsis gelang in unserer auditierten Kohorte bei 32 % der Frühgeborenen im Vergleich zu 11,7 % in der gesamten GNN-Kohorte. Wie in der Literatur beschrieben [18,30,37], ist der Blutkultur-Nachweis von *Staphyloccus epidermidis* bei LOS am häufigsten, gefolgt von weiteren KNS und *Staphylococcus aureus*. Als multiresistente Erreger konnten in 1,4 % (n = 6) MRSA und in 0,7 % (n = 3) Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) nachgewiesen werden.

In einigen Fällen gelang alternativ ein Erregernachweis mittels Multiplex-PCR (Septifast). Eine Studie zur Anwendung dieses Verfahrens in deutschen NICUs hatte ergeben, dass die Methode zu schnelleren, aber nur in 59 % zu identischen Ergebnissen wie in der Blutkultur führte. Auch wenn die Ergebnisse nachweislich in 30 % Einfluss auf die Therapieentscheidung der behandelnden Ärzte hatten, kam es in 30 % der Fälle zum Erregernachweis in der PCR ohne Ergebnis in der Blutkultur [110]. Damit besteht potenziell das Risiko einer längeren Antibiotikatherapie, die wiederum Resistenzen zur Folge haben kann bzw. das Risiko einer NEC erhöht [32,45,49,110]. Eine unizentrische Studie aus den Niederlanden ergab keine signifikanten Unterschiede in der Detektionsrate zwischen Multiplex-PCR und Blutkultur. Außerdem zeigte sich hier eine signifikant höhere DNA-Menge in der PCR bei gleichzeitig positiver Blutkultur, sodass anhand der PCR Informationen über die Schwere der Infektion gewonnen werden konnten [111]. In unserer Kohorte zeigte sich in 14 Fällen eine positive PCR bei klinischer Sepsis oder Verdacht auf Sepsis ohne Nachweis in der Blutkultur. Die Erreger waren hier in vier Fällen KNS, in drei Fällen *Escherichia coli*, des Weiteren *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, Enterokokken und Streptokokken. Es liegen vergleichend keine Zahlen vor, wie viele Kinder sowohl in der Blutkultur als auch in der PCR einen Bakteriennachweis hatten. Insofern bietet die PCR keine sichere Testalternative, um auf den Einsatz von Vancomycin primär verzichten zu können.

Bei katheterassoziierten Infektionen wird häufig Vancomycin als First-line Antibiotikum eingesetzt, da biofilmbildende Gram-positive Erreger eine entscheidende Rolle spielen [112]. Eine Entfernung der Katheter wird bei Nachweis einer katheterassoziierten Infektion mit Gram-negativen Erregern oder Pilzen empfohlen [113]. In der aktuellen Literatur sind bisher keine randomisierten kontrollierten Studien vorhanden, die eine klinische Entscheidung zum Umgang mit katheterassoziierten Infektionen, den Einsatz von Flucloxacillin statt Vancomycin als First-Line Antibiotikum und den optimalen Zeitpunkt der Entfernung von potenziell infektiösen Kathetern erleichtern [114]. Aus entfernten Kathetern kann aber zusätzlich zur Blutkultur eine semiquantitative Erregerdiagnostik erfolgen, wobei insbesondere die *roll-plate Technik*[1] nach longitudinalem *Slicing*[2] der Katheterspitze zu validen Ergebnissen, auch von intraluminalen Erregern, geführt hat [112]. Bei negativen Blutkulturen und fehlendem Nachweis aus der Katheterspitze kann so eine Vancomycintherapie deutlich verkürzt werden [115,116]. Auch wenn in unserer Studie nicht explizit katheterassoziierte Infektionen untersucht wurden, hat ein Großteil der Frühgeborenen einen zentralvenösen Katheter und ist somit einem erhöhten Risiko für Infektionen, insbesondere mit Gram-positiven Erregern ausgesetzt [117]. Eine Reduktion und Vermeidung dieser Infektionen, unter anderem durch einen rascheren Nahrungsaufbau ist Bestandteil aktueller Diskussionen und Studien [118,119].

In der Betrachtung unserer Ergebnisse zum therapeutischen Drug Monitoring ist der Selektionsbias als wesentliche Limitation zu erwähnen. Die Auswahl der Kliniken für diese Studie erfolgte zufällig, wobei folgende Kriterien berücksichtigt wurden: häufiger Vancomycingebrauch, verschieden hohe Hörstörungsraten, Linezolidgebrauch und ein therapeutisches Drug Monitoring mit Vancomycin-Talspiegeln. Auf einige Kliniken traf nur ein einzelnes oder aber eine Kombination aus zwei oder mehreren Kriterien zu.

Im Vergleich der GNN-Gesamtkohorte ergab sich in unserer Vancomycin-Kohorte ein niedrigeres Gestationsalter und Geburtsgewicht, d.h. ein erwartbar höheres Maß an Vulnerabilität. Viele Studien bei Frühgeborenen konnten zeigen, dass die Sepsis invers mit dem Gestationsalter und Geburtsgewicht korreliert [16–18,30]. Das niedrigere Gestationsalter sowie die häufigen Infektions- bzw. Sepsis-Episoden in der Vancomycin-Kohorte sind eine Erklärung für die längere Aufenthaltsdauer ebenso wie für die höhere Rate an Komplikationen (z.B. BPD, ROP, FIP) [19].

[1] *Roll-plate Technik*: Ausrollen der Katheterspitze über die Agar-Platte zur Kultivierung der Erreger

[2] *Slicing*: Schneiden

Zudem war in der Vancomycin-Kohorte der Anteil männlicher Frühgeborener höher (54,8 %). Wir werteten dies als indirekten Hinweis der bekanntermaßen stärkeren Prädisposition für Infektionen im Vergleich zu weiblichen Frühgeborenen [28,30,33].

Im direkten Vergleich beider Vancomycin-Kohorten (n = 1.042, auditiert; und n = 3.700, nicht auditierte GNN-Kohorte), zeigten sich signifikante Unterschiede im Gestationsalter, in der Anzahl an Mehrlingen und in der Sectiorate. Während in der auditierten Kohorte signifikant mehr Sepsis-Episoden mit Erregernachweis auftraten, waren weitere Erkrankungen wie BPD, IVH und FIP signifikant seltener, wodurch dem o.g. Selektionsbias Bedeutung zukommt.

Die Auswertung der potenziell ototoxischen Begleitmedikation zeigte, dass Aminoglykoside gerade für die Behandlung einer möglichen EOS eine entscheidende Rolle spielen und bei über 70 % der Kliniken in empirischen Therapieschemata angewendet werden [15]. In der gesamten GNN-Kohorte erhielten 61,7 % der Frühgeborenen ein Aminoglykosid, zudem wurden mehr als 20 % aller Frühgeborenen mit Furosemid behandelt. In der Vancomycin-Kohorte war die Rate an Aminoglykosid- und Furosemidbehandlungen insgesamt deutlich höher, weshalb wir die Komedikation der potenziell ototoxischen Medikamente neben dem Drug Monitoring als bedeutsamen Einflussfaktor deklarierten.

Ein Großteil der Kliniken in unserer Studie führte ein therapeutisches Drug Monitoring von Vancomycin mittels Talspiegelbestimmungen durch. In drei von 13 Kliniken erfolgte nur in Einzelfällen eine Talspiegelbestimmung, sodass sich auch in diesem Punkt deutschlandweit keine einheitliche Vorgehensweise der Kliniken zeigt. Elf von 13 Kliniken definierten 5–10 µg/ml als Zielbereich des Talspiegels.

Pro Kind wurden zwischen einem und 14 Talspiegel registriert, was einerseits durch die unterschiedliche Dauer der Therapie, andererseits aber auch durch eine unterschiedliche Häufigkeit von Talspiegelbestimmungen der Kliniken bedingt sein kann. Die unterschiedlichen Dosis- und Intervallschemata können wiederum Einfluss auf den Zeitpunkt der Talspiegelbestimmung sowie auf die Höhe der Talspiegel haben.

Die wesentliche Limitation unserer Studie, das retrospektive Design, hat diesbezüglich eine wichtige Bedeutung. So konnten keine genauen Zeitpunkte der Spiegelbestimmungen erhoben werden und abnorm hohe Spiegelwerte (bis 104,8 µg/ml) nicht entsprechend auf Plausibilität geprüft werden. Eine prospektive Studie wäre erforderlich, um validierbare Werte zu erhalten.

Bergspiegelbestimmungen erfolgten in einzelnen Zentren, wurden aber in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. In verfügbaren Studien zur Vancomycin-Behandlungssteuerung

werden Talspiegelbestimmungen empfohlen, Bergspiegel konnten keinen wegweisenden Zusatznutzen im therapeutischen Drug Monitoring zeigen [60,93].

Interessant ist, dass in der aktuellen internationalen Literatur häufig höhere Zielbereiche für Vancomycin-Talspiegel angegeben werden: 10–15 µg/ml [120,121], 15–20 µg/ml [55] bzw. 10–20 µg/ml [108,122] im Vergleich zu den traditionell empfohlenen Zielspiegeln zwischen 5 µg/ml und 10 µg/ml [56,123]. Die Empfehlungen zu Zielspiegeln und Dosierungen leiten sich primär aus Erwachsenenstudien unter Einbezug pharmakologischer Parameter wie der Area Under the Curve (AUC) und der Minimal Inhibitory Concentration (MIC) ab [60,124]. Auch im Erwachsenenbereich werden Talspiegel über 10 µg/ml empfohlen [125,126]. Dabei ist unklar, ob eine Ableitung dieser Empfehlungen auf Kinder, insbesondere Frühgeborene, möglich ist [127].

Nach Liu *et al.* sind bei schweren Infektionen mit MRSA Talspiegel von 15–20 µg/ml empfohlen [55]. Auch bei Erwachsenen werden ähnlich hohe Spiegel bei MRSA empfohlen [128]. Frymoyer *et al.* konnten zeigen, dass bei Kindern nicht unbedingt hohe Talspiegel > 10 µg/ml notwendig sind, um ausreichende AUC/MIC Werte > 400 zu erreichen [124]. Croes *et al.* konnten ausreichende AUC/MIC Werte bei Spiegeln von 5–10 µg/ml errechnen, abhängig allerdings von den MIC-Werten der spezifischen Erreger [127].

In unserer Kohorte zeigte sich eine Sepsis mit MRSA-Nachweis in der Blutkultur in 0,6 % (GNN-Kohorte) bzw. 1,4 % (auditierte Vancomycin-Kohorte). Zervou *et al.* konnte in einer Metaanalyse eine MRSA-Besiedelung von 1,9 % von Kindern auf NICUs und pädiatrischen Intensivstationen ermitteln, wobei besiedelte Kinder ein Risiko von 24 % hatten, eine MRSA-Infektion zu entwickeln [129]. Weltweit variiert die Besiedelungs- und Infektionsrate mit MRSA, wobei Werte zwischen 0,6 % und 8,4 % mit insgesamt zunehmenden Zahlen angegeben werden. Frühgeburtlichkeit ist insgesamt mit einem erhöhten Risiko für MRSA-Infektionen assoziiert [130,131].

Knapp die Hälfte der Talspiegel in unserer Studie lagen unterhalb des als Zielbereich definierten Bereichs von 5–10 µg/ml. Nur ungefähr 37 % der Werte lagen im gewünschten, 15 % der Werte im supratherapeutischen Bereich > 10 µg/ml. In anderen Studien zeigten sich ähnliche Ergebnisse, wobei sich die Zielspiegel zwischen den Studien unterscheiden. Nach Petrie *et al.* konnten nur in 13 % die gewünschten Talspiegel von 10–15 µg/ml erreicht werden, 81 % befanden sich im Bereich < 10 µg/ml [120]. Sinkeler *et al.* konnten in einer Studie mit 112 Neonaten zeigen, dass bei einem Zielspiegel von 10–15 µg/ml insgesamt in 47 % sub- und in 22 % supratherapeutische Spiegel auftraten. Als weiterer Zielbereich der Talspiegel ist in der Arbeit von Sinkeler *et al.* das 10-fache der MIC genannt, um eine effektive Therapie zu erreichen. Dies würde einen Großteil an Neonaten mit

subtherapeutischen Spiegeln ergeben [121]. Auch Vandendriessche *et al.* fanden im Vergleich zweier Dosisschemata in beiden Gruppen einen großen Anteil an subtherapeutischen Spiegeln [108]. Ein Vergleich der Rate an subtherapeutischen Spiegeln in der Literatur mit unserer Kohorte ist aufgrund der sehr unterschiedlichen Zielspiegelangaben nur eingeschränkt möglich. Aber nicht nur im pädiatrischen und neonatologischen Bereich treten subtherapeutische Spiegel häufig auf. Auch in Studien bei erwachsenen Patienten konnten hohe Raten an subtherapeutischen Spiegeln mit dem konsekutivem Risiko von Resistenzentwicklung gezeigt werden [126]. Als Limitation unserer Arbeit sehen wir an, dass wir aufgrund fehlender Daten (z.B. Tagesgewicht) keine Aussage zur Pharmakokinetik/AUC treffen können bzw. auch keine MIC-Werte für bakterielle Erreger erfasst wurden.

Es war für uns von Interesse, welche therapeutische Konsequenz sich aus der Bestimmung des Talspiegels ergab. In unserer Studie erfolgte in insgesamt 54 % keine Reaktion der Kliniken auf die Talspiegel. Selbst im subtherapeutischen Bereich fanden in knapp 45 % keine Therapieanpassungen statt. Dies impliziert, dass Talspiegelbestimmung in vielen Kliniken zur Vermeidung von toxischen Nebenwirkungen durch hohe Spiegel, aber nicht konsekutiv zur optimalen Therapieeinstellung verwendet wurden. Falls Konsequenzen gezogen wurden, dann waren dies Dosisanpassungen im subtherapeutischen Bereich, während im supratherapeutischen Bereich Intervalländerungen bevorzugt zum Einsatz kamen.

Die Dosierungsempfehlungen für Vancomycin variieren zwischen 10–20 mg/kg pro Dosis bei Intervallen zwischen 8 und 24 Stunden. Bei erhöhtem Kreatininspiegel werden teilweise Dosierungsintervalle von bis zu 48 Stunden empfohlen [56,108,132]. Britische Richtlinien sehen eine Vancomycintherapie mit 15 mg/kg im Intervall von 24 Stunden bei Frühgeborenen < 29 SSW vor. Bei Frühgeborenen zwischen 29 und 35 SSW verkürzen sich die empfohlenen Intervalle auf 12-stündlich, bei Frühgeborenen > 35 SSW auf 8-stündlich. Seit 2007 sind die Empfehlungen der Serumspiegel von 5–10 µg/ml auf 10–15 µg/ml erhöht worden. Eine Empfehlung zur Dosiserhöhung wurde dabei nicht gegeben [120]. Madigan *et al.* konnten in einer Studie mit 57 VLBWI durch ein neues Dosierungsprotokoll mit erhöhter Dosierung und verkürztem Intervall die Anzahl an subtherapeutischen Vancomycin-Talspiegeln signifikant senken. Ob Nebenwirkungen auftraten, wurde in dieser kleinen Kohorte nicht berichtet [122].

Pharmakokinetische Daten indizieren, dass Frühgeborene < 29 SSW tendenziell unterdosiert sind und höhere Dosen an Vancomycin (15 mg/kg KG alle 12 h) benötigt werden, um eine adäquate CRP-Senkung im Vergleich zu älteren Frühgeborenen und Kindern zu erreichen. Zu niedrige Dosen führten außerdem zu einer erhöhten

Resistenzlage [133]. KNS weisen eine unterschiedliche Empfindlichkeit (MIC) gegenüber Vancomycin auf [57,121,132]. Betrachtet man die Zunahme an KNS mit verminderter Vancomycin-Suszeptibilität, die Zunahme an MRSA weltweit [57,131,134] und gleichzeitig den hohen Einsatz von Vancomycin bei KNS ohne MRSA-Nachweis, bleibt der optimale Talspiegel sowie die optimale Dosierung bei Frühgeborenen weiterhin nicht klar definiert. Bei Frühgeborenen ohne Nachweis von MRSA oder KNS in der Blutkultur ist für die Therapie nicht notwendigerweise ein Glykopeptid (Vancomycin) erforderlich. Der Gebrauch kann so auf weniger Kinder reduziert werden, mögliche Nebenwirkungen und Resistenzbildungen vermindert werden [50,135].

Neben der intermittierenden Gabe von Vancomycin wird eine kontinuierliche Gabe als alternative Applikationsform postuliert. Ziel ist es hierbei, pharmakodynamisch stabile Spiegel aufrechtzuerhalten und gleichzeitig Nebenwirkungen durch hohe Spiegel zu vermeiden. Bei kontinuierlicher Gabe variieren die Angaben zu den kontinuierlichen Zielspiegeln zwischen 10 µg/ml und 30 µg/ml [136–138].

Pawlotsky *et al.* schlugen bereits 1998 ein Dosierungsregime mit kontinuierlicher Infusion nach Gabe einer Loading Dose bei Früh- und Neugeborenen vor. Die Zielspiegel waren zwischen 10 µg/ml und 30 µg/ml definiert [136]. Zhao *et al.* verglichen in einer Studie mit 116 Neugeborenen verschiedene Dosierungsschemata für eine kontinuierliche Vancomycintherapie. Unter individualisierter Dosisanpassung konnte in einer Validierungsphase bei über 70 % der Neugeborenen (41/58) der gewünschte Spiegelbereich von 15–25 µg/ml erreicht werden [137]. Auch Gwee *et al.* konnten in einer randomisiert kontrollierten Studie bei Neugeborenen eine höhere Rate an Talspiegeln im Zielbereich, weniger Dosierungsanpassungen und eine niedrigere Kumulativdosis unter kontinuierlicher Vancomycintherapie erreichen, wobei die Studie insgesamt aus nur 104 Patienten bestand [139]. Tauzin *et al.* konnten hingegen zeigen, dass auch bei kontinuierlicher Infusion von Vancomycin mit einer initialen Dosis von 15 mg/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 30 mg/kg KG/Tag nur bei etwa 30 % der Neugeborenen die gewünschten dauerhaften Spiegel von 20–30 µg/ml erreicht werden konnten, bei 43 % der Neugeborenen wurden subtherapeutische Spiegel gemessen [138]. Patel *et al.* konnten durch Umstellung von einer intermittierenden Vancomycintherapie mit 33 % Talspiegeln im gewünschten Bereich (10–15 µg/ml) auf eine kontinuierliche Therapie mit einer Dosis von 50 mg/kg KG/Tag die gewünschten Spiegel von 15–25 µg/ml in 82 % erzielen. Nebenwirkungen unter der Therapie wurden nicht beobachtet [140].

Durch ein sich bei Frühgeborenen rasch änderndes Verteilungsvolumen und die variable renale Clearance von Vancomycin wird die Schwierigkeit eines einheitlichen Dosierungsschemas offenkundig. Die renale Clearance wird durch die Körpergröße, das

Gewicht, das postmenstruelle Alter, die renale Funktion sowie durch die Komedikation beeinflusst [50,60,141]. Frühgeborene haben dabei ein höheres Verteilungsvolumen bei niedrigerer renaler Clearance [123]. Niedrige Vancomycin-Talspiegel wurden in der Studie von Vandendriessche *et al.* häufiger bei niedrigem Gewicht (bei Geburt und zum Zeitpunkt der Messung) und Gestationsalter/postmenstruellem Alter gefunden [108]. Die Änderungen wurden am ehesten durch das hohe Verteilungsvolumen erklärt. In einer multivariablen Analyse nach Tauzin *et al.* zeigten sich das postnatale Alter > 14 Tage und das korrigierte Gestationsalter > 32 SSW signifikant mit einem niedrigeren Vancomycinspiegel assoziiert, während ein Kreatininwert > 50 µmol/l mit einem hohen Vancomycinspiegel assoziiert war [138]. Diese Werte wiederum können durch die renale Clearance und ihre altersabhängigen Veränderungen erklärt werden.

Die Sicherheit dieser Methode wird für Frühgeborene kritisch diskutiert [132,142], im GNN findet sie bislang keine nennenswerte Anwendung. Ob und in welchem Ausmaß kontinuierliche Infusionen das Risiko einer Hörstörung beeinflussen, ist bislang entsprechend nicht untersucht.

Im Hinblick auf eine mögliche Nephrotoxizität von Vancomycin zeigte sich bei 20 % der mit Vancomycin behandelten Kinder eine Kreatininerhöhung, gemäß der 97,5. Perzentile nach Boer *et al.* für Kinder unter einem Jahr [107]. Zu beachten ist, dass sowohl Frühgeborene als auch Kinder mit SGA aus der Studie von Boer *et al.* ausgeschlossen wurden, sodass eine Anwendung auf unsere Kohorte nur eingeschränkt möglich ist. Lestner *et al.* [56] konnten zeigen, dass die Definition der Nephrotoxizität bei Neugeborenen in einem Großteil der Studien nicht klar definiert ist, bzw. stark variiert. In der Regel wird ein Anstieg des Serumkreatinins als Nephrotoxizität gewertet, obwohl auch hier die Angaben zur Höhe und zum Zeitpunkt des Anstiegs unterschiedlich sind. In der Literatur variiert damit die Inzidenz einer Nephrotoxizität unter Vancomycin zwischen 5 % und 43 % der behandelten Kinder [143]. McKamy *et al.* konnten bei Reifgeborenen und Kindern eine Nephrotoxizität unter Vancomycin in 14 % zeigen [144]. Erhöhte Talspiegel > 10 µg/ml bzw. > 15 µg/ml und eine zeitgleiche Therapie mit Aminoglykosiden konnten bei Kinder und Erwachsenen als Risikofaktoren für eine durch Vancomycin bedingte Nephrotoxizität ermittelt werden [123,128,143–148]. Vor dem Hintergrund steigender Zahlen an Infektionen mit MRSA [134] und den damit verbundenen Empfehlungen zur intensiveren Vancomycintherapie sind konsekutiv auch die Nebenwirkungen wie Ototoxizität [149] oder Nephrotoxizität [59] gestiegen, wobei letztere zumeist als transient eingestuft wurde [56,143].

Hinsichtlich der Begleitmedikation mit Aminoglykosiden wurde in unserer Kohorte sechsmal so häufig Gentamicin im Vergleich zu Tobramycin eingesetzt. Mit Gentamicin behandelte Kinder zeigten in 19,8 % ein auffälliges Hörscreening, bei Tobramycin in 10,4 %.

Unterschiede der beiden Medikamente hinsichtlich Cochleotoxizität und Vestibulotoxizität sind bereits vorbeschrieben [150]. In der Literatur konnten Fausti *et al.* bei Erwachsenen ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Ototoxizität nachweisen [84], auch in tierexperimentellen Studien zeigte Tobramycin weniger ototoxische Nebenwirkungen [151].

Im Median erhielten die Frühgeborenen in unserer Kohorte vier Tage Aminoglykoside, häufig in den ersten Lebenstagen. Auch hier gab es interindividuell deutliche Unterschiede in der Kumulativdosis (1,7–165 mg/kg KG). In den meisten Fällen (> 50 % der Frühgeborenen) erfolgte eine antibiotische Therapie über mindestens fünf Tage, wobei die Aminoglykoside in der Regel nur für wenige Tage verabreicht und anschließend eine Antibiotikaumstellung oder eine deeskalierte Monotherapie mit Ampicillin durchgeführt wurde.

Die Zielwerte für die Talspiegelbestimmung bei Aminoglykosiden lagen in den meisten Kliniken bei < 2 µg/ml. Auch bei Aminoglykosiden wurde bei supratherapeutischen Spiegeln (29,7 %) eine Intervalländerung bevorzugt. In 54 % fand keine Reaktion statt. Kadambari *et al.* konnten auch beim Gebrauch von Gentamicin in 43 britischen Kliniken große Unterschiede in Dosis, Intervall und therapeutischem Drug Monitoring zeigen [109]. Unser Median der Kumulativdosis sowie die Anzahl an supratherapeutischen Spiegeln sind vergleichbar mit den Daten einer Studie von König *et al.* [152].

Ähnlich wie bei Vancomycin wird die Pharmakokinetik von Aminoglykosiden durch das Alter (Reifung), die renale Funktion und die Körpergröße beeinflusst, sodass sehr variable Dosierungsintervalle zum Einsatz kommen [153]. Dadurch können unterschiedlich hohe Talspiegel sowie die Schwierigkeit einer optimalen Aminoglykosidtherapie bei Frühgeborenen teilweise erklärt werden.

Unter Aminoglykosidtherapie traten in 25,4 % Erhöhungen des Serumkreatinins auf. In einer Studie von Rybak *et al.* sind Erhöhungen des Serumkreatinins unter Gentamicintherapie in 11 % beschrieben, bei gleichzeitiger Gabe von Vancomycin in 22 % [145]. Goetz *et al.* konnten diese Daten bei gleichzeitiger Gabe von Vancomycin und Aminoglykosiden bestätigen [146].

Der Schwerpunkt unserer Arbeit lag in der Charakterisierung der Hörstörung im Zusammenhang mit einer Vancomycin-Exposition im Sinne einer frühen Auffälligkeit im Screening bzw. pathologischen Tonaudiometrie-Befunden im Alter von fünf Jahren. Im Rahmen dieser Studie wurden verschiedene Methoden für das Hörscreening verwendet. In den meisten Fällen erfolgte eine AABR (68,3 %), in 13,6 % wurde eine BERA durchgeführt. Beide Methoden sind als Screening bei Risikokindern empfohlen [85]. In 18,1 % wurde ein Screening mittels OAE durchgeführt, welches mittlerweile bei Risikokindern nicht mehr empfohlen wird, da höhere Raten an falsch positiven Ergebnissen möglich sind [87]. Die zentrumsspezifische Varianz der Methoden ist als weitere Limitation unserer Studie zu erwähnen. Das universelle Hörscreening findet einmalig, in der Regel vor Entlassung der Frühgeborenen, statt. Bei auffälligen Ergebnissen erfolgt eine Wiederholung. Die Erfassung von passageren Hörstörungen ist somit, je nach Zeitabstand zur ototoxischen Therapie, nicht in allen Fällen möglich. Auch sind sowohl OAE als auch AABR keine sichere Diagnostik leichtgradiger Auffälligkeiten im Hochtonbereich, welche durch den Einsatz von ototoxischen Medikamenten entstehen können [56].

In 15,3 % der Fälle fehlten in unserer Studie Angaben zum Hörscreening. Dies kann einerseits durch den Tod eines Kindes während des stationären Aufenthaltes, fehlende Angaben zum Ergebnis des Hörscreenings oder durch die fehlende Durchführung eines Hörscreenings während des stationären Aufenthaltes bedingt sein. Eine weitere Differenzierung war im Rahmen dieser Studie nicht möglich.

Insgesamt wurden in der GNN-Kohorte in 10,3 % auffällige Hörscreeningbefunde erfasst. Die in der GNN-Kohorte nachweisliche Assoziation zwischen pathologischem Hörscreening und Vancomycin-, Aminoglykosid- und/oder Furosemidtherapie bestätigen die Voruntersuchungen des GNN [90]. Aufgrund der höheren Fallzahl ergibt sich in der hier vorliegenden Studie eine höhere Aussagekraft.

Es ist bedeutsam, dass die Inzidenz an auffälligen Hörscreeningbefunden und tatsächlichen Hörstörungen abweichen kann [79].

Kraft *et al.* konnten in einer Studie mit über 26.000 Neugeborenen eine Prävalenz von permanenten Hörstörungen von annähernd 0,3 % zeigen. Das initiale Screening hatte in 3,7 % auffällige Befunde ergeben. Ein Großteil der vom JCIH vorgeschlagenen Risikofaktoren zeigte sich in dieser Kohorte in einer multivariablen Analyse als signifikant, wobei Schleifendiuretika und ein niedriges Geburtsgewicht keine signifikanten Ergebnisse erbrachten [74]. Roth *et al.* zeigten in einer Studie eine niedrige Prävalenz von 0,3 % mit sensorineuralen Hörstörungen bei VLBWI, wobei die Kohorte mit 346 Kindern im Vergleich zu unserer Studie deutlich kleiner ist [69].

In der GNN-Kohorte zeigten 18,7 % der Frühgeborenen, die sowohl Vancomycin, Aminoglykoside als auch Furosemid erhalten hatten, ein auffälliges Hörscreening. Frühgeborene, die mit keinem der Medikamente exponiert waren, hatten mit 6,3 % die geringste Rate an auffälligen Hörscreeningbefunden. In einer Studie von Vella-Brincat *et al.* mit 2.347 Frühgeborenen zeigten 7 % der Kinder ohne Vancomycin- oder Gentamicinbehandlung, 22 % der Kinder mit Vancomycinbehandlung und 14 % der Kinder mit Vancomycin- und Gentamicinbehandlung ein auffälliges Hörscreening. Interessanterweise ließen sich bei Kindern, die nur mit Gentamicin behandelt wurden, mit 4 % signifikant weniger auffällige Hörscreeningbefunde nachweisen. Dennoch ergab sich bei auffälligem Hörscreening ein signifikant höherer Bergspiegel und eine höhere AUC von Gentamicin, was dem dosisabhängigen Effekt entspricht, den wir auch in unserer Kohorte sehen konnten [92]. Die Unterschiede zu unseren Ergebnissen können unter anderem dadurch erklärt werden, dass bei Vella-Brincat *et al.* 87 % der Neugeborenen nur eine einmalige Gabe von Gentamicin erhalten hatten und das Gestationsalter in der Vancomycin und Genta-/Vancomycin-Kohorte deutlich niedriger war.

Eine große Studie von Wroblewska-Seniuk *et al.* wies auf Medikamente mit ototoxischen Nebenwirkungen als mögliche Risikofaktoren für eine Hörstörung in einer Kohorte von über 11.000 Frühgeborenen < 33 SSW hin [79], wenn auch nicht mit signifikantem Ergebnis. Vohr *et al.* zeigten ähnliche Ergebnisse [76], Ohl *et al.* konnten zeigen, dass gerade die Summation von Risikofaktoren die Häufigkeit an Hörstörungen erhöht [81].

Unsere Studie konnte ototoxische Medikamente als Risikofaktor für ein auffälliges Hörscreening sowohl bei Vancomycin, als auch bei Aminoglykosiden und Furosemid aufzeigen. Dies steht im Kontrast zu Studien, die keine signifikanten Effekte von Vancomycin [79,93–95] nachweisen konnten. Die unterschiedlichen Ergebnisse können unter anderem durch Differenzen der Kohorten, Fallzahlen und Regressionsmodelle bedingt sein. Im Gegensatz dazu konnten mehrere Studien ototoxische Effekte der o.g. Medikamente nachweisen [90–92]. Nach Alaee *et al.* waren sowohl die Gabe von Vancomycin, Aminoglykosiden (Gentamicin, Tobramycin) als auch die Dauer der jeweiligen Therapie signifikant mit einem erhöhten Risiko für eine sensorineurale Hörstörung bei Früh- und Reifgeborenen assoziiert [91]. Brummett *et al.* konnten in einer tierexperimentellen Studie eine vermehrte Ototoxizität von Gentamicin durch gleichzeitige Behandlung mit Vancomycin nachweisen [96].

Insgesamt konnten viele Studien zu Aminoglykosiden keine relevanten ototoxischen Nebenwirkungen bei Frühgeborenen nachweisen [72,92,94,95,97,98]. Dies kann unter anderem an kleinen Kohorten oder einer kurzen Gentamicingabe liegen [98].

Auffällige Hörscreeningbefunde können nicht nur durch die Medikation bedingt sein, sondern werden durch viele Faktoren beeinflusst. Dazu gehören auch das Gestationsalter [90], das wiederum mit der Infekthäufigkeit assoziiert ist. Infektionen selber werden nach dem JCIH [78] als Risikofaktoren für Hörstörungen gewertet, sodass hier nicht nur die antiinfektive Therapie (sondern auch die Inflammation) für die hohe Rate an auffälligen Hörscreenings verantwortlich sein kann. In einer Subanalyse untersuchten wir mittels Regression den Einfluss von gesicherten Infektionen (Blutkultur-positive Sepsis, Meningitis, Pneumonie) auf die Rate an auffälligen Hörscreenings. Das durch Vancomycin bedingte erhöhte Risiko für ein auffälliges Hörscreening war auch in diesem Modell nachweisbar.

In unserer Studie konnten neben vielen möglichen Risikofaktoren auch einige durch das Joint Committee on Infant Hearing genannten Faktoren nicht berücksichtigt werden, da hierfür keine Angaben vorlagen. Explizit sind das familiäre Hörstörungen, Lungenversagen mit Bedarf einer extrakorporalen Membranoxygenierung, einige virale Infektionen (Herpes, Röteln, Syphilis, Toxoplasmose), kraniofaziale Anomalien und syndromale Erkrankungen, Hyperbilirubinämie und neurodegenerative Erkrankungen.

Eine Auswertung direkter spiegelabhängiger ototoxischer Effekte war in unserer Kohorte aufgrund der Vielzahl von Spiegeln pro Kind nicht möglich.

Unsere Hypothese, dass eine Intervalländerung zu weniger Hörstörungen bzw. weniger auffälligen Hörscreenings führt als die Dosisänderung, konnten wir aufgrund der niedrigen Fallzahl weder bestätigen noch widerlegen. Dennoch zeigt sich, wie in Abbildung 8, Seite 38 dargestellt, eine Tendenz zu häufiger auffälligen Hörscreeningbefunden bei Dosisanpassungen. Bei der vorliegenden Auswertung wurden nur die jeweils ersten Talspiegel der Patienten einbezogen. In der Literatur sind bisher wenige Daten zu Hörstörungen und Therapiemonitoring vorhanden. Madigan *et al.* konnten in einer Studie mit 57 VLBWI durch ein neues Dosierungsprotokoll mit Erhöhung von Dosierung und Intervall die Anzahl an subtherapeutischen Vancomycin-Talspiegeln signifikant senken. KNS zeigten sich in dieser Studie in > 50 % der Sepsis-Episoden mit Erregernachweis, MRSA in 5–7 %, empirische Therapien erfolgten in 32–48 %. Eine Auswertung der Nebenwirkungen unter Erhöhung von Dosis und Intervall war aufgrund der geringen Kohortenzahl nicht möglich [122]. In einer Studie von Marlow *et al.* [100] zeigten sich in der Gruppe mit Hördefizit tendenziell höhere Vancomycin-Talspiegel, wobei die Werte nicht signifikant waren. In der britischen Studie von Petrie *et al.* wurden in > 81 % subtherapeutische Spiegel < 10 µg/ml beschrieben, auf die lokal mit einer Dosiserhöhung reagiert wurde. Auf Nebenwirkungen wurde in dieser Studie nicht eingegangen [120].

Vancomycin zeigte in unserer Auswertung eine deutliche kumulativdosisabhängige Risikoerhöhung für ein auffälliges Hörscreening. Auch in der Regressionsanalyse, einschließlich der Quartilen der Vancomycin-Kumulativdosis als kategoriale Einflussfaktoren, ergaben sich deutliche dosisabhängige Effekte für Vancomycin. Eine zusätzliche Risikoerhöhung zeigte sich weder für Furosemid noch für Aminoglykoside.

Robertson *et al.* konnten bei Kindern mit Zustand nach respiratorischem Versagen keine kumulativdosisabhängigen Effekte von Aminoglykosiden auf die langfristige Rate eines Hördefizits nachweisen [97]. In einer Studie von Borradori *et al.* wurde wiederum ein kumulativdosisabhängiger Effekt von Aminoglykosiden und Furosemid in einer kleinen Kohorte beschrieben [73].

In der Follow-up Untersuchung unserer Kohorte zeigten sich bei mit Vancomycin behandelten Kindern insgesamt signifikant häufiger auffällige Tonaudiometrie-Befunde im Alter von 5 Jahren. Dies spiegelte sich insbesondere in der Gruppe der Kinder mit initial unauffälligem Hörscreening wider und kann unter anderem auf verzögert einsetzende Hörstörungen hinweisen, wie sie durch ototoxische Medikamente beschrieben sind [74]. Das JCIH empfiehlt zur Prävention von verzögert einsetzenden Hörstörungen eine Kontrolle des Hörtests im Alter von 24 bis 30 Lebensmonaten [78].

In der Vancomycin-Kohorte zeigten sich kumulativdosisabhängige Effekte auf die Tonaudiometrie-Ergebnisse im Alter von 5 Jahren. Effekte auf die Anzahl an Kindern mit Hörgeräten konnten aufgrund der zu niedrigen Fallzahl zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht ausgewertet werden.

In einer Studie von Robertson *et al.* hatte zwar die Gabe von Vancomycin einen signifikanten Effekt auf die Rate an sensorineuralen Hörverlusten im Alter von vier Jahren, nicht aber eine erhöhte Kumulativdosis (> 140 mg/kg KG). Dies könnte möglicherweise an der geringen Fallzahl liegen [97]. Borradori *et al.* konnten in einer kleinen Kohorte verzögert aufgetretene Hörstörungen sowie einen kumulativdosisabhängigen Effekt von Aminoglykosiden zeigen [73].

Sowohl die DPOAE als auch TEOAE sind störanfällig für Geräusche als auch für respiratorische Infekte. Da die Follow-up Untersuchungen in jeder Klinik in anderen Räumen stattfinden, lässt sich der Störfaktor Lärm nicht generell beseitigen. Gerade Infekte sind für eine Vielzahl von auffälligen Tonaudiometrien verantwortlich, so dass ein sicherer Ausschluss von Kindern mit Infekten nur in einer prospektiven Studie möglich ist.

In einem weiteren Teilprojekt der Dissertation erhoben wir erstmals epidemiologische GNN-Daten zu Linezolid, das als Reserveantibiotikum (Anwendung bei 1,1 % der GNN-Kohorte) angewendet wird. Linezolid wird zumeist bei ausbleibender Besserung einer vermuteten

oder nachgewiesenen Infektion mit Gram-positivem Erreger eingesetzt, allerdings fehlen Erfahrungen in der Anwendung bei Frühgeborenen [55].

Im GNN wird Linezolid insbesondere bei extrem kleinen Frühgeborenen und schwerkranken Kindern eingesetzt (Median 25 SSW, > 41 % Blutkultur-positive Sepsis). Im Median lag der erste Tag der Behandlung für Linezolid am 25. Lebenstag, also deutlich nach dem Median der ersten Behandlungstage für Vancomycin und Aminoglykoside, was die Rolle als Reserveantibiotikum unterstreicht. Ein Großteil der Kinder erhielt ebenfalls eine Vancomycintherapie (70 %) bzw. wurde in über 90 % mit Aminoglykosiden behandelt. Simon *et al.* beschrieben ebenfalls hohe Raten an Exposition mit anderen Antiinfektiva (55 % Glykopeptide) und Blutkultur-positiver Infektionen (47,6 %) als Behandlungsindikation für eine Linezolidtherapie, wobei sich die Studie auf Kinder zwischen 0 und 21 Jahren bezog, von denen 21 % Frühgeborene waren [154].

Wir haben in fünf Kliniken zusätzlich Behandlungszyklen von Linezolid bei VLBWI vor Ort auditiert. Die Hälfte der 41 behandelten Kinder hatte nachweislich Nebenwirkungen, d.h. Thrombozytopenien oder (Laktat-) Azidosen. Für die Interpretation der Ergebnisse ist jedoch wichtig, dass Thrombozytopenien und eine metabolische Azidose sowohl im Rahmen einer Sepsis als auch als Nebenwirkung einer Linezolidtherapie auftreten können.

Andere Studien zeigen ebenfalls häufige Nebenwirkungen von Linezolid bei Kindern, wobei die Angaben variieren [63,155]. Simon *et al.* beschrieb in 21 % der behandelten Kinder zwischen 0 und 21 Jahren Nebenwirkungen, unter anderem reversible Thrombozytopenien, Neutropenien, erhöhte Transaminasen und Pankreatitis [154]. Yogev *et al.* zeigten Laktatazidosen in 2,5 % der behandelten Patienten (ebenfalls keine Frühgeborenen) [156]. Thibault *et al.* konnten bei Frühgeborenen in 35 % Laktaterhöhungen zeigen, in 53 % Thrombozytopenien [57]. In einer Studie von Ozkaya-Parlakay *et al.* zeigten 16 % der behandelten Patienten zwischen 0 und 18 Jahren eine meist früh einsetzende Laktatazidose. Weitere 16 % zeigten einen Laktatanstieg ohne Azidose, den wir auch in unserer Kohorte beobachten konnten [62]. Kaplan *et al.* verglich in einer Studie mit 321 Kindern unter 12 Jahren mit multiresistenten Gram-positiven Infektionen die Behandlung von Vancomycin und Linezolid. Hier zeigten sich bei gleicher Effektivität der Antibiotikatherapie bei den Linezolid-behandelten Kindern eine kürzere intravenöse Therapiezeit und signifikant geringere Nebenwirkungen [157]. Ozkaya-Parlakay *et al.* fanden in einer Gruppe von 50 Kindern bei insgesamt 39 Patienten (78 %) eine effektive Behandlung [62]. Simon *et al.* konnten einen Behandlungserfolg in 52 % zeigen, wobei Frühgeborene mit 74 % häufiger erfolgreich behandelt werden konnten [154].

Vergleicht man die hier vorliegende Literatur untereinander sowie mit unseren Daten, scheinen Frühgeborene tendenziell häufiger Nebenwirkungen unter Linezolid zu zeigen, welche aber in der Regel reversibel sind [57,63]. Gleichzeitig ist aber auch ein höherer Behandlungserfolg möglich [154]. Der Behandlungserfolg konnte in unserer Kohorte nicht suffizient beurteilt werden, viele der beschriebenen Nebenwirkungen waren bereits vorbestehend. Insgesamt zeigt sich für Linezolid anhand bisheriger Daten eine gute Wirksamkeit [63,158] bei einem ebenfalls recht gutem Sicherheitsprofil [62,63,159].

Als wesentliche Stärken unserer Studie sind die Kohortengröße und die populationsbasierte Datenerfassung im GNN zu nennen. Ziel der beteiligten Ärzte und Wissenschaftler ist es, langfristig die Versorgung von Frühgeborenen verbessern zu können.

Die GNN-Datenerfassung bietet einen umfangreichen Überblick über den Verlauf des klinischen Aufenthaltes jedes Kindes, über medikamentöse Therapien und Komplikationen. Regelmäßige Fragebögen in den ersten 5 Lebensjahren sowie die umfangreiche 5-Jahres-Nachuntersuchung, die einen Hör- und Sehtest, motorische Funktionsuntersuchungen, eine Lungenfunktion und einen Elternfragebogen umfasst, ermöglichen ein gutes Follow-up der Kinder und somit die Erhebung von longitudinalen Daten. Ein geschultes Team aus Ärzten und Study Nurses führt das Monitoring der erhobenen Daten vor Ort in den Kliniken durch, sodass die Qualität fortlaufend kontrolliert wird.

Das zusätzliche Audit von über 1.000 VLBWI im Hinblick auf die Vancomycinbehandlung im Rahmen der medizinischen Doktorarbeit ist ebenfalls in dieser Form einzigartig und bei VLBWI bislang nicht beschrieben. Durch die Erhebung großer Teile der Daten durch eine Person ist die Untersuchervariabilität gering. Das Aktenstudium vor Ort ermöglichte in den meisten Fällen den direkten und vollständigen Einblick in die Krankenakten.

Als wesentliche Limitationen unserer Studie gelten das retrospektive Design und der Selektionsbias der Zentren/Kinder für das Vancomycin-Audit. Hierbei können sich unpräzise bzw. fehlende Daten ergeben. Die Akten lagen in den Kliniken teilweise in Papierform, teilweise in digitaler Form (Scan) vor. Unterschiedliche Formen der Akteneinsicht haben die genaue Datenerfassung insbesondere bei langem Aufenthalt erschwert. Durch fehlende Daten reduziert sich die Anzahl an Fällen, die in die Regressionsanalysen eingeschlossen werden konnten.

Für die Analyse der Hörstörungen lagen unterschiedliche Formen des primären Hörscreenings vor, die keinen uneingeschränkten Vergleich ermöglichen. Zudem konnten relevante Risikofaktoren wie z.B. familiäre Hörstörungen, syndromale Erkrankungen, kraniofaziale Anomalien und Hyperbilirubinämie [74] in unserer Kohorte nicht erfasst werden.

# 5 Zusammenfassung und Ausblick

Gegenstand unserer Betrachtungen war die unzureichende Datenqualität zur Arzneimittelsicherheit von Vancomycin bei Frühgeborenen, weshalb wir eine Bestandsaufnahme zum Einsatz von Vancomycin bei VLBWI in Deutschland durchgeführt haben. Als primäre Studienendpunkte wurden ein „auffälliges Hörscreening“ bei Entlassung aus dem primären stationären Aufenthalt und eine „pathologische Tonaudometrietestung“ im Alter von 5 Jahren betrachtet. Neben epidemiologischen GNN-Daten haben wir detaillierte Therapiemonitoringdaten Vancomycin-behandelter Frühgeborener analysiert.

Unsere erste Hypothese, dass Vancomycin dosisabhängig das Risiko für ein pathologisches Hörscreening bei Frühgeborenen und eine Einschränkung des langfristigen Hörvermögens erhöht, konnte bestätigt werden. Eine Kumulativdosis > 75. Perzentile zeigte sich hier mit einem erhöhten Risiko (OR von 2,1) für ein pathologisches Hörscreening. In der Follow-up Untersuchung im Alter von 5 Jahren zeigten sich insgesamt höhere Raten an auffälligen Tonaudiometrien bei Vancomycin-behandelten Kindern. In der Vancomycin-Kohorte konnten wir einen protektiven Effekt bei niedriger Kumulativdosis nachweisen, sodass auch hier kumulativdosisabhängige Langzeiteffekte von Vancomycin zu erwarten sind.

Unsere zweite Hypothese, dass Anpassungen der Dosis bzw. des Intervalls nach Kenntnis des Vancomycin-Talspiegels einen Einfluss auf die pathologische Hörscreeningrate haben, bestätigte sich nicht. Bei Dosisanpassungen von supratherapeutischen Talspiegeln zeigten die Frühgeborenen tendenziell häufiger auffällige Hörscreeningbefunde als bei Intervallanpassungen. Das retrospektive Design unserer Studie erlaubt jedoch keine Rückschlüsse auf die Gründe der medizinischen Entscheidungen.

Unsere dritte Hypothese bestätigte sich dahingehend, dass Aminoglykoside und Furosemid in der populationsbasierten Gesamtkohorte gemeinsam mit Vancomycin signifikante Risikofaktoren für ein pathologisches Hörscreening waren. Demgegenüber zeigte sich kein unabhängiger Effekt in der auditierten Vancomycin-Kohorte, die einen Selektionsbias aufweist.

Insgesamt spiegelt unsere Studie eine deutschlandweit inhomogene Therapie von Vancomycin wider. In der vulnerablen Kohorte der Frühgeborenen ist eine effektive antibiotische Therapie, gleichzeitig aber auch ein umsichtiges Vorgehen zur Vermeidung von Folgeschäden essenziell. Insbesondere die Komedikation mehrerer ototoxischer Medikamente sowie die Kumulativdosen können hier eine entscheidende Rolle spielen. Linezolid wird bisher als Reserveantibiotikum noch wenig in den deutschen NICUs eingesetzt. In unserer Auswertung zeigte sich aber ein insgesamt gutes Sicherheitsprofil,

sodass Linezolid als Alternativantibiotikum für Vancomycin in einigen Fällen in Betracht gezogen werden kann.

Einschränkend sind das retrospektive Design und der Selektionsbias zu nennen. Um die Ototoxizität von Vancomycin, aber auch von Aminoglykosiden und Furosemid besser untersuchen zu können, sind prospektive Langzeitstudien erforderlich. Insbesondere bei Risikofaktoren für eine Hörstörung sollten dabei einheitlich AABR als Untersuchungsmethode eingesetzt werden. Valide Daten zur Ototoxizität bei Frühgeborenen könnten so helfen, einheitlichere und gleichzeitig individualisierte Therapieschemata in der inhomogenen Kohorte an Frühgeborenen einzuführen und somit langfristig weiter die Rate an Hörstörungen zu senken. Auch hierfür ist die Ausweitung der Antibiotic Stewardship Programme hilfreich.

Zusammenfassend unterstreicht unsere Datenauswertung die Notwendigkeit, durch weitere Studien zu Pharmakokinetik und -dynamik sowie zu Nebenwirkungen und Interaktionen von Vancomycin eine bessere Datenlage bei Frühgeborenen zu schaffen.

# 6 Literaturverzeichnis


1. IQTIG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 Geburtshilfe Stand: 01.08.2018. Zugriff am 11.11.2019

2. Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL *et al.* Factors for Preterm Births in Germany – An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75(8): 819–26.

3. AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2014 16/1- Geburtshilfe. 23.06.2015. Zugriff am 26.1.2019

4. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B *et al.* Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health* 2019; 7(1): e37-e46.

5. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL *et al.* Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(2): 147.e1-8.

6. Mari G, Bursac Z, Goedecke PJ *et al.* Factors Associated With Improvements in Mortality and Morbidity Rates of Very-Low-Birth-Weight Infants: A Cohort Study. *Glob Pediatr Health* 2018; 5: 1–10.

7. Humberg A, Hartel C, Rausch TK *et al.* Active perinatal care of preterm infants in the German Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105(2): 190–5.

8. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA *et al.* Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesth Analg* 2015; 120(6): 1337–51.

9. Doyle LW, Anderson PJ, Battin M *et al.* Long term follow up of high risk children: who, why and how? *BMC Pediatr* 2014; 14: 279.

10. Mckinnon K, Huertas-Ceballos A. Developmental follow-up of children and young people born preterm, NICE guideline 2017. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2019; 104(4): 221–3.

11. Soleimani F, Zaheri F, Abdi F. Long-Term Neurodevelopmental Outcomes After Preterm Birth. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16(6): e17965.

12. Liu L, Johnson HL, Cousens S *et al.* Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet* 2012; 379(9832): 2151–61.

13. Klinger G, Levy I, Sirota L *et al.* Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2010; 125(4): e736-40.

14. Gordon A, Jeffery HE. Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD004501.

15. Litz JE, Goedicke-Fritz S, Härtel C *et al.* Management of early- and late-onset sepsis: results from a survey in 80 German NICUs. *Infection* 2019; 47(4): 557–64.

16. Patel RM. Short and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *Am J Perinatol* 2016; 33(3): 318–28.

17. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S *et al.* Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* 2012; 345: e7976.

18. Härtel C, Faust K, Avenarius S *et al.* Epidemic microclusters of blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants: experience of the German Neonatal Network. *PLoS ONE* 2012; 7(6): e38304.

19. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 358(16): 1700–11.

20. Berrington JE, Hearn RI, Bythell M *et al.* Deaths in preterm infants: changing pathology over 2 decades. *J Pediatr* 2012; 160(1): 49-53.e1.

21. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF *et al.* Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA* 2015; 314(10): 1039–51.

22. Zafar N, Wallace CM, Kieffer P *et al.* Improving survival of vulnerable infants increases neonatal intensive care unit nosocomial infection rate. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155(10): 1098–104.

23. Härtel C, Haase B, Browning-Carmo K *et al.* Does the enteral feeding advancement affect short-term outcomes in very low birth weight infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(4): 464–70.

24. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(3): 638-80.

25. Härtel C, Osthues I, Rupp J *et al.* Characterisation of the host inflammatory response to Staphylococcus epidermidis in neonatal whole blood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93(2): F140-5.

26. Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM *et al.* Mortality following blood culture in premature infants: increased with Gram-negative bacteremia and candidemia, but not Gram-positive bacteremia. *J Perinatol* 2004; 24(3): 175–80.

27. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL *et al.* Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(7): 593–8.

28. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I *et al.* Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 292(19): 2357–65.

29. Cohen-Wolkowiez M, Moran C, Benjamin DK *et al.* Early and Late Onset Sepsis in Late Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(12): 1052–6.

30. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA *et al.* Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110(2): 285–91.

31. Faust K, Göpel W, Herting E *et al.* Sepsis bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht. *Chemotherapie Journal* 2011; 20(1): 1–8.

32. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL *et al.* Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011; 159(5): 720–5.

33. Troger B, Gopel W, Faust K *et al.* Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(3): 238–43.

34. Berlak N, Shany E, Ben-Shimol S *et al.* Late onset sepsis: comparison between coagulase-negative staphylococci and other bacteria in the neonatal intensive care unit. *Infect Dis (Lond)* 2018; 50(10): 764–70.

35. Aziz K, McMillan DD, Andrews W *et al.* Variations in rates of nosocomial infection among Canadian neonatal intensive care units may be practice-related. *BMC Pediatr* 2005; 5: 22.

36. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T *et al.* Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. *Clin Infect Dis* 2005; 40(2): 218–24.

37. Hornik CP, Fort P, Clark RH *et al.* Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2012; 88 Suppl 2: S69-74.

38. Klinger G, Levy I, Sirota L *et al.* Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2009; 201(1): 38.e1-38.e6.

39. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA *et al.* Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347(4): 240–7.

40. Stichtenoth G, Demmert M, Bohnhorst B *et al.* Major contributors to hospital mortality in very-low-birth-weight infants: data of the birth year 2010 cohort of the German Neonatal Network. *Klin Padiatr* 2012; 224(4): 276–81.

41. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Modul NEO-KISS; NEO-KISS Protokoll 12.2017. https://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/neo-kiss/. Zugriff am 11.11.2019

42. Schröder C, Schwab F, Behnke M *et al.* Epidemiology of healthcare associated infections in Germany: Nearly 20 years of surveillance. *Int J Med Microbiol* 2015; 305(7): 799–806.

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

44. Leistner R, Piening B, Gastmeier P *et al.* Nosocomial infections in very low birthweight infants in Germany: current data from the National Surveillance System NEO-KISS. *Klin Padiatr* 2013; 225(2): 75–80.

45. Gordon A, Isaacs D. Late-onset infection and the role of antibiotic prescribing policies. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17(3): 231–6.

46. Cordero L, Ayers LW. Duration of empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24(9): 662–6.

47. Schulman J, Dimand RJ, Lee HC *et al.* Neonatal intensive care unit antibiotic use. *Pediatrics* 2015; 135(5): 826–33.

48. Schulman J, Profit J, Lee HC *et al.* Variations in Neonatal Antibiotic Use. *Pediatrics* 2018; 142(3): e20180115.

49. Cotten CM, Taylor S, Stoll B *et al.* Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123(1): 58–66.

50. Cantey JB. Optimizing the Use of Antibacterial Agents in the Neonatal Period. *Paediatr Drugs* 2016; 18(2): 109–22.

51. Thompson G, Barker CI, Folgori L *et al.* Global shortage of neonatal and paediatric antibiotic trials: rapid review. *BMJ Open* 2017; 7(10): e016293.

52. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Referenzdaten Januar 2017 bis Dezember 2018. https://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/neo-kiss. Zugriff am 11.11.2019

53. Huth ME, Ricci AJ, Cheng AG. Mechanisms of Aminoglycoside Ototoxicity and Targets of Hair Cell Protection. *Int J Otolaryngol* 2011; 2011: 937861.

54. Randjelovic P, Veljkovic S, Stojiljkovic N *et al.* Gentamicin nephrotoxicity in animals: Current knowledge and future perspectives. *EXCLI J* 2017; 16: 388–99.

55. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE *et al.* Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011; 52(3): 285–92.

56. Lestner JM, Hill LF, Heath PT *et al.* Vancomycin toxicity in neonates: a review of the evidence. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29(3): 237–47.

57. Thibault C, Kassir N, Goyer I *et al.* Population Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Premature Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(1): 82–8.

58. Downes KJ, Hayes M, Fitzgerald JC *et al.* Mechanisms of antimicrobial-induced nephrotoxicity in children. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75(1): 1–13.

59. Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *Neth J Med* 2011; 69(9): 379–83.

60. Pacifici GM, Allegaert K. Clinical pharmacokinetics of vancomycin in the neonate: a review. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67(7): 831–7.

61. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC *et al.* The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(12): 3251–5.

62. Ozkaya-Parlakay A, Kara A, Celik M *et al.* Early lactic acidosis associated with linezolid therapy in paediatric patients. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44(4): 334–6.

63. Chiappini E, Conti C, Galli L *et al.* Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: a systematic review. *Clin Ther* 2010; 32(1): 66–88.

64. Brown DR, Watchko JF, Sabo D. NEONATAL SENSORINEURAL HEARING LOSS ASSOCIATED WITH FUROSEMIDE: A CASE-CONTROL STUDY. *Developmental Medicine & Child Neurology*; 33(9): 816–23.

65. Nennstiel-Ratzel U, Brockow I, Söhl K et al. Evaluation des Neugeborenen-Hörscreenings in Deutschland: Erste Ergebnisse 2017. https://www.egms.de/static/de/meetings/dgpp2017/17dgpp32.shtml. Zugriff am 31.1.2020

66. Wang C-H, Yang C-Y, Lien R *et al.* Prevalence and independent risk factors for hearing impairment among very low birth weight infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 93: 123–7.

67. Hille ETM, van Straaten HI, Verkerk PH. Prevalence and independent risk factors for hearing loss in NICU infants. *Acta Paediatr* 2007; 96(8): 1155–8.

68. Borkoski-Barreiro SA, Falcon-Gonzalez JC, Liminana-Canal JM *et al.* Evaluation of very low birth weight (</= 1,500 g) as a risk indicator for sensorineural hearing loss. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2013; 64(6): 403–8.

69. Roth DA-E, Hildesheimer M, Maayan-Metzger A *et al.* Low prevalence of hearing impairment among very low birthweight infants as detected by universal neonatal hearing screening. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91(4): F257-62.

70. Pourarian S, Khademi B, Pishva N *et al.* Prevalence of Hearing Loss in Newborns Admitted to Neonatal Intensive Care Unit. *Iran J Otorhinolaryngol* 2012; 24(68): 129–34.

71. Robertson CMT, Howarth TM, Bork DLR *et al.* Permanent bilateral sensory and neural hearing loss of children after neonatal intensive care because of extreme prematurity: a thirty-year study. *Pediatrics* 2009; 123(5): e797-807.

72. Fuchs A, Zimmermann L, Bickle Graz M *et al.* Gentamicin Exposure and Sensorineural Hearing Loss in Preterm Infants. *PLoS ONE* 2016; 11(7): e0158806.

73. Borradori C, Fawer CL, Buclin T *et al.* Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants. *Biol Neonate* 1997; 71(1): 1–10.

74. Kraft CT, Malhotra S, Boerst A *et al.* Risk indicators for congenital and delayed-onset hearing loss. *Otol Neurotol* 2014; 35(10): 1839–43.

75. Wolff R, Hommerich J, Riemsma R *et al.* Hearing screening in newborns: systematic review of accuracy, effectiveness, and effects of interventions after screening. *Arch Dis Child* 2010; 95(2): 130–5.

76. Vohr B, Jodoin-Krauzyk J, Tucker R *et al.* Expressive vocabulary of children with hearing loss in the first 2 years of life: impact of early intervention. *J Perinatol* 2011; 31(4): 274–80.

77. Meinzen-Derr J, Wiley S, Choo DI. Impact of early intervention on expressive and receptive language development among young children with permanent hearing loss. *Am Ann Deaf* 2011; 155(5): 580–91.

78. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2007; 120(4): 898–921.

79. Wroblewska-Seniuk K, Greczka G, Dabrowski P *et al.* Hearing impairment in premature newborns—Analysis based on the national hearing screening database in Poland. *PLoS ONE* 2017; 12(9): e0184359.

80. Vos B, Senterre C, Lagasse R *et al.* Newborn hearing screening programme in Belgium: a consensus recommendation on risk factors. *BMC Pediatr* 2015; 15: 160.

81. Ohl C, Dornier L, Czajka C *et al.* Newborn hearing screening on infants at risk. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73(12): 1691–5.

82. D'Agostino JA, Austin L. Auditory neuropathy: a potentially under-recognized neonatal intensive care unit sequela. *Adv Neonatal Care* 2004; 4(6): 344–53.

83. Cristobal R, Oghalai JS. Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93(6): F462-8.

84. Fausti SA, Henry JA, Helt WJ *et al.* An individualized, sensitive frequency range for early detection of ototoxicity. *Ear Hear* 1999; 20(6): 497–505.

85. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinderrichtlinie). https://www.g-ba.de/richtlinien/15. Zugriff am 31.1.2020

86. Birbaumer N, Schmidt RF. Hören und Gleichgewicht. In: Birbaumer N-P, Schmidt R F Biologische Psychologie, 7. Aufl. Springer, Berlin 2018, S. 415–438.

87. Rhodes MC, Margolis RH, Hirsch JE *et al.* Hearing Screening in the Newborn Intensive Care Nursery: Comparison of Methods. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120(6): 799–808.

88. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Endbericht zur Evaluation des Neugeborenen-Hörscreenings 2011/2012 im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses Stand 15. Januar 2017. https://www.g-ba.de/richtlinien/15. Zugriff am 31.1.2020

89. Yoshinaga-Itano C. From Screening to Early Identification and Intervention: Discovering Predictors to Successful Outcomes for Children With Significant Hearing Loss. *J Deaf Stud Deaf Educ* 2003; 8(1): 11–30.

90. Göpel W, Berkowski S, Preuss M *et al.* Mitochondrial mutation m.1555AG as a risk factor for failed newborn hearing screening in a large cohort of preterm infants. *BMC Pediatr* 2014; 14: 210.

91. Alaee E, Sirati M, Taziki MH *et al.* Risk Factors for Sensorineural Hearing Loss Among High-Risk Infants in Golestan Province, Iran in 2010 - 2011. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17(12): e20419.

92. Vella-Brincat JWA, Begg EJ, Robertshawe BJ *et al.* Are gentamicin and/or vancomycin associated with ototoxicity in the neonate? A retrospective audit. *Neonatology* 2011; 100(2): 186–93.

93. Hoog M de, Schoemaker RC, Mouton JW *et al.* Vancomycin population pharmacokinetics in neonates. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2000; 67(4): 360–7.

94. Hoog M de, van Zanten BA, Hop WC *et al.* Newborn hearing screening: tobramycin and vancomycin are not risk factors for hearing loss. *J Pediatr* 2003; 142(1): 41–6.

95. Coenraad S, Goedegebure A, van Goudoever JB *et al.* Risk factors for sensorineural hearing loss in NICU infants compared to normal hearing NICU controls. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74(9): 999–1002.

96. Brummett RE, Fox KE, Jacobs F *et al.* Augmented gentamicin ototoxicity induced by vancomycin in guinea pigs. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116(1): 61–4.

97. Robertson CMT, Tyebkhan JM, Peliowski A *et al.* Ototoxic drugs and sensorineural hearing loss following severe neonatal respiratory failure. *Acta Paediatr* 2006; 95(2): 214–23.

98. Shimizu D, Ichikawa S, Hoshina T *et al.* The evaluation of the appropriate gentamicin use for preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38(12): 2365–9.

99. Pacifici GM. Clinical pharmacology of furosemide in neonates: a review. *Pharmaceuticals (Basel)* 2013; 6(9): 1094–129.

100. Marlow ES, Hunt LP, Marlow N. Sensorineural hearing loss and prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82(2): F141-4.

101. Martinez-Cruz CF, Garcia Alonso-Themann P, Poblano A *et al.* Hearing loss, auditory neuropathy, and neurological co-morbidity in children with birthweight <750 g. *Arch Med Res* 2012; 43(6): 457–63.

102. Wang LA, Smith PB, Laughon M *et al.* Prolonged furosemide exposure and risk of abnormal newborn hearing screen in premature infants. *Early Hum Dev* 2018; 125: 26–30.

103. Rybak LP. Pathophysiology of furosemide ototoxicity. *J Otolaryngol* 1982; 11(2): 127–33.

104. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG *et al.* Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(2): 376–82.

105. Rybak LP, Whitworth C, Scott V *et al.* Ototoxicity of furosemide during development. *Laryngoscope* 1991; 101(11): 1167–74.

106. Robert Koch-Institut. KiGGS - Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. https://www.kiggs-studie.de/deutsch/home.html. Zugriff am 31.1.2020

107. Boer DP, Rijke YB de, Hop WC *et al.* Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(10): 2107–13.

108. Vandendriessche A, Allegaert K, Cossey V *et al.* Prospective validation of neonatal vancomycin dosing regimens is urgently needed. *Curr Ther Res Clin Exp* 2014; 76: 51–7.

109. Kadambari S, Heath PT, Sharland M *et al.* Variation in gentamicin and vancomycin dosage and monitoring in UK neonatal units. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(11): 2647–50.

110. Tröger B, Härtel C, Buer J *et al.* Clinical Relevance of Pathogens Detected by Multiplex PCR in Blood of Very-Low-Birth Weight Infants with Suspected Sepsis - Multicentre Study of the German Neonatal Network. *PLoS One* 2016; 11(7): e0159821-e0159821.

111. van den Brand M, van den Dungen, Frank A. M., Bos MP *et al.* Evaluation of a real-time PCR assay for detection and quantification of bacterial DNA directly in blood of preterm neonates with suspected late-onset sepsis. *Crit Care* 2018; 22: 105.

112. Guembe M, Martín-Rabadán P, Cruces R *et al.* Slicing silicone neonatal vascular catheter tips improves colonization detection by the roll-plate technique. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23(6): 410.e1-410.e3.

113. Cantey JB, Milstone AM. Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol* 2015; 42(1): 1-16.

114. Vasudevan C, Oddie SJ, McGuire W. Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD008436.

115. Hemels MAC, van den Hoogen A, Verboon-Maciolek MA *et al.* Shortening the antibiotic course for the treatment of neonatal coagulase-negative staphylococcal sepsis: fine with three days? *Neonatology* 2012; 101(2): 101–5.

116. Linder N, Lubin D, Hernandez A *et al.* Duration of vancomycin treatment for coagulase-negative Staphylococcus sepsis in very low birth weight infants. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76(1): 58–64.

117. Garland JS, Alex CP, Sevallius JM *et al.* Cohort study of the pathogenesis and molecular epidemiology of catheter-related bloodstream infection in neonates with peripherally inserted central venous catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(3): 243–9.

118. Gilbert R, Brown M, Rainford N *et al.* Antimicrobial-impregnated central venous catheters for prevention of neonatal bloodstream infection (PREVAIL): an open-label, parallel-group, pragmatic, randomised controlled trial. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2019; 3(6): 381–90.

119. Clarke P, Craig JV, Wain J *et al.* Safety and efficacy of 2% chlorhexidine gluconate aqueous versus 2% chlorhexidine gluconate in 70% isopropyl alcohol for skin disinfection prior to percutaneous central venous catheter insertion in preterm neonates: the ARCTIC randomised-controlled feasibility trial protocol. *BMJ Open* 2019; 9(2): e028022.

120. Petrie, K., O´Brien, C., Bhushan, S., Tonna, A. Neonatal vancomycin trough level audit using British National Formulary for Children dosing. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100(3): F278-9.

121. Sinkeler FS, Haan TR de, Hodiamont CJ *et al.* Inadequate vancomycin therapy in term and preterm neonates: a retrospective analysis of trough serum concentrations in relation to minimal inhibitory concentrations. *BMC Pediatr* 2014; 14: 193.

122. Madigan T, Teng CB, Koshaish J *et al.* Optimization of vancomycin dosing in very low-birth-weight preterm neonates. *Am J Perinatol* 2015; 32(1): 83–6.

123. Hoog M de, Mouton JW, van den Anker, John N. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(7): 417–40.

124. Frymoyer A, Guglielmo BJ, Hersh AL. Desired vancomycin trough serum concentration for treating invasive methicillin-resistant Staphylococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(10): 1077–9.

125. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66(1): 82–98.

126. Bakke V, Sporsem H, Lippe E von der *et al.* Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 61(6): 627–35.

127. Croes S, Stolk LM. Vancomycin therapeutic guidelines: closer examination of neonatal pharmacokinetics. *Clin Infect Dis* 2011; 53(9): 966–7.

128. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R *et al.* High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166(19): 2138–44.

129. Zervou FN, Zacharioudakis IM, Ziakas PD *et al.* MRSA colonization and risk of infection in the neonatal and pediatric ICU: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014; 133(4): e1015-23.

130. Washam M, Woltmann J, Haberman B *et al.* Risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in the neonatal intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control* 2017; 45(12): 1388–93.

131. Nelson MU, Gallagher PG. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in the Neonatal Intensive Care Unit. *Semin Perinatol* 2012; 36(6): 424–30.

132. Jacqz-Aigrain E, Leroux S, Zhao W *et al.* How to use vancomycin optimally in neonates: remaining questions. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(5): 635–48.

133. Ramos-Martín V, Johnson A, Livermore J *et al.* Pharmacodynamics of vancomycin for CoNS infection: experimental basis for optimal use of vancomycin in neonates. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(4): 992–1002.

134. Gerber JS, Coffin SE, Smathers SA *et al.* Trends in the incidence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in children's hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2009; 49(1): 65–71.

135. Holzmann-Pazgal G, Khan AM, Northrup TF *et al.* Decreasing vancomycin utilization in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2015; 43(11): 1255–7.

136. Pawlotsky F, Thomas A, Kergueris MF *et al.* Constant rate infusion of vancomycin in premature neonates: a new dosage schedule. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46(2): 163–7.

137. Zhao W, Lopez E, Biran V *et al.* Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. *Arch Dis Child* 2013; 98(6): 449–53.

138. Tauzin M, Cohen R, Durrmeyer X *et al.* Continuous-Infusion Vancomycin in Neonates: Assessment of a Dosing Regimen and Therapeutic Proposal. *Front Pediatr* 2019; 7: 188.

139. Gwee A, Cranswick N, McMullan B *et al.* Continuous Versus Intermittent Vancomycin Infusions in Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2019; 143(2): e20182179.

140. Patel AD, Anand D, Lucas C *et al.* Continuous infusion of vancomycin in neonates. *Arch Dis Child* 2013; 98(6): 478–9.

141. Anderson BJ, Allegaert K, van den Anker JN *et al.* Vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates and the prediction of adult clearance. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63(1): 75–84.

142. Samiee-Zafarghandy S, van den Anker JN. Do we really need continuous vancomycin infusion in neonates? *Arch Dis Child* 2013; 98(12): 1023–4.

143. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Liter. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(2): 734–44.

144. McKamy S, Hernandez E, Jahng M *et al.* Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr* 2011; 158(3): 422–6.

145. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC *et al.* Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(4): 679–87.

146. Goetz MB, Sayers J. Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32(2): 325–34.

147. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*; 102(3): 459–69.

148. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S *et al.* Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68(9): 1243–55.

149. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin Ototoxicity: a Reevaluation in an Era of Increasing Doses ▿. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 53(2): 483–6.

150. Fee WE. Gentamicin and Tobramycin: Comparison of Ototoxicity. *Clinical Infectious Diseases* 1983; 5(Supplement_2): S304-S313.

151. Brummett RE. L'ototoxicité comparée des antibiotiques aminoglucosides. Etude chez le cobaye. *Nouv Presse Med* 1978; 7(42): 3849–53.

152. König K, Lim A, Miller A *et al.* Gentamicin trough levels using a simplified extended-interval dosing regimen in preterm and term newborns. *Eur J Pediatr* 2015; 174(5): 669–73.

153. Crcek M, Zdovc J, Kerec Kos M. A review of population pharmacokinetic models of gentamicin in paediatric patients. *J Clin Pharm Ther* 2019; 44(5): 659–74.

154. Simon A, Müllenborn E, Prelog M *et al.* Use of linezolid in neonatal and pediatric inpatient facilities--results of a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(7): 1435–42.

155. Metaxas EI, Falagas ME. Update on the safety of linezolid. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8(4): 485–91.

156. Yogev R, Patterson LE, Kaplan SL *et al.* Linezolid for the treatment of complicated skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(9 Suppl): S172-7.

157. Kaplan SL, Deville JG, Yogev R *et al.* Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(8): 677–86.

158. Beibei L, Yun C, Mengli C *et al.* Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35(1): 3–12.

159. Kocher S, Müller W, Resch B. Linezolid treatment of nosocomial bacterial infection with multiresistant Gram-positive pathogens in preterm infants: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36(2): 106–10.

# 7 Anhänge

## 7.1 Liste der GNN-Zentren

- UKSH Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Klinikum Kassel, Kinderklinik-Neonatologie
- Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover
- Altonaer Kinderkrankenhaus gGmbH, Hamburg
- Klinikum Aschaffenburg-Alzenau, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Evangelisches Krankenhaus Bielefeld, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Universität Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie
- Klinikum Südstadt Rostock, Abteilung für Neonatologie
- Universitätskinderklinik Essen
- Vivantes Klinikum Neukölln, Kinder- und Jugendmedizin, Berlin
- St. Elisabeth-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Klinikum Dortmund, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Klinik & Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Greifswald
- Asklepios Klinik Barmbek, Neonatologie, Hamburg
- Medizinische Hochschule Hannover, Kinderklinik I
- Klinikum der Universität zu Köln, Klinik und Poliklinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
- Olgahospital Stuttgart, Klinik für Kinder und Jugendmedizin
- Kinderklinik St. Hedwig, Regensburg
- Klinikum Saarbrücken gGmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Klinikum Leverkusen, Klinik für Kinder und Jugendliche
- Städtische Kliniken Mönchengladbach GmbH
- Universitätskinderklinik Magdeburg, Perinatalzentrum
- Ostholstein Kliniken, Kinderklinik Eutin
- DRK-Kinderklinik Siegen, Pädiatrie
- Diakonissenkrankenhaus Flensburg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Klinikum Itzehoe, Kinderklinik
- Universität Witten/Herdecke, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln
- Westküstenklinikum Heide, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Homburg

- Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Neonatologie und Intensivmedizin
- Kinderklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
- UKSH Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie
- Klinikum Nürnberg Süd, Zentrum für Neugeborene, Kinder und Jugendliche
- Klinikum Mannheim, Kinderklinik
- Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin Tübingen, Neonatologie
- Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie
- Bürgerhospital, Verein Frankfurter Stiftungskrankenhäuser, Neonatologie
- Helios Kliniken Schwerin
- Universitätsklinikum Aachen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie
- St. Vincenzhospital, Kinder- und Jugendklinik Coesfeld
- St. Marien-Hospital Bonn
- Universitätsklinikum Halle, Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Kliniken der Stadt Köln, Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Neonatologie
- Klinikum St. Elisabeth, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neuburg/Donau
- Georg-August-Universität Göttingen, Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin
- Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie/Intensivmedizin
- Klinikum Links der Weser GmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Bremen
- Klinikum Lippe GmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Universitätsklinikum Bonn (AöR), Zentrum für Kinderheilkunde
- St. Franziskus-Hospital Münster, Neonatologie und Kinderintensivmedizin
- Florence-Nightingale-Krankenhaus, Kinderklinik/Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Düsseldorf
- Universitätsklinikum Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie
- Universitätsklinikum Erlangen, Neonatologie
- Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Universitätsklinik Frankfurt
- Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Berlin
- Cnopf´sche Kinderklinik Nürnberg
- Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
- St. Vincenz-Krankenhaus Paderborn, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Klinikum Wolfsburg
- Christliches Kinderhospital Osnabrück GmbH, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

## 7.2 Liste der teilnehmenden Kliniken der Vancomycin-Kohorte

Alphabetisch sortiert

- Berlin – Vivantes Klinikum Neukölln
- Bochum – Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
- Bonn – St. Marien-Hospital
- Datteln – Vestische Kinder- und Jugendklinik
- Dortmund – Klinikum Dortmund
- Düsseldorf – Universitätsklinikum Düsseldorf
- Essen – Universitätsklinikum Essen
- Hamburg – Altonaer Kinderkrankenhaus
- Leverkusen – Klinikum Leverkusen
- Magdeburg – Universitätsklinikum Magdeburg
- Mannheim – Universitätsklinikum Mannheim
- Mönchengladbach – Städtische Kliniken Mönchengladbach
- Saarbrücken – Klinikum Saarbrücken

## 7.3 Vancomycin-Datenblatt

**Name des Kindes:**

**Geburtstag:** **Gestationsalter:** **GG:** **Klinik:**

| Zyklus | Antibiotika | Diagnose/ Behandlung | | Lebens-Tag/ Gewicht | Spiegel Nr./Datum | Spiegel* in µg/ml | Reaktion des Zentrums | Nebenwirkungen | Zeitgleich Furosemid? | AB-Tage | Kummulativ-dosis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Vancomycin** | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | **Amino-glykosid** | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | **Linezolid** | | | | Nebenwirkungen etc. | | | | | | |

* es wird davon ausgegangen, dass es sich um Talspiegel handelt, falls Bergspiegel bitte kennzeichnen

| **Furosemid** | Tage | Kummulativdosis | Anmerkungen |
|---|---|---|---|
| | | | |

**Antibiotikazyklen gesamt:**

Antibiotikatage gesamt (grampos):

Zielspiegel Vancomycin des Zentrums:
Sonstiges: Hörscreening, CMV,...

Zielspiegel Aminoglykosid:

## 7.4 NEO-KISS-Kriterien

Die NEO-KISS-Kriterien wurden aus [41] entnommen.

### 7.4.1 Sepsis

**Klinische Sepsis (ohne Erregernachweis)**

**ALLE folgenden Kriterien:**

1. Betreuender Arzt beginnt geeignete antimikrobielle Therapie für Sepsis für mindestens 5 Tage*
2. KEIN Erregernachweis** in der Blutkultur oder nicht getestet
3. KEINE offensichtliche Infektion an anderer Stelle

**UND zwei der folgenden Kriterien (ohne andere erkennbare Ursache)**

- Fieber (>38 °C) oder Temperaturinstabilität (häufiges Nachstellen des Inkubators) oder Hypothermie (<36.5 °C)
- Tachykardie (> 200/min) oder neu/vermehrte Bradykardien (<80/min)
- Rekapillarisierungszeit (RKZ) >2s
- neu oder vermehrte Apnoe(en) (>20s)
- unerklärte metabolische Azidose (BE < -10 mval/l)
- neu aufgetretene Hyperglykämie (>140mg/dl)
- anderes Sepsiszeichen (Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet), laborchemische Zeichen (CRP, Interleukin***), erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie)

**Mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit Erregernachweis (aber kein KNS*)**

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

**UND zwei der folgenden Kriterien**

- Fieber (>38 °C) oder Temperaturinstabilität (häufiges Nachstellen des Inkubators) oder Hypothermie (<36.5 °C)
- Tachykardie (> 200/min) oder neu/vermehrte Bradykardien (<80/min)
- Rekapillarisierungszeit (RKZ) >2s
- neu oder vermehrte Apnoe(en) (>20s)
- unerklärte metabolische Azidose (BE < -10 mval/l)
- neu aufgetretene Hyperglykämie (>140mg/dl)
- anderes Sepsiszeichen (Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet), laborchemische Zeichen (CRP, Interleukin**), erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie)

**Mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit Koagulase negativen Staphylokokken (KNS) als alleinigem Erreger**

| KNS als einziger Erreger aus Blut isoliert | |
|---|---|
| **UND EINER der folgenden Laborparameter (ohne andere erkennbare Ursache)** | |
| CRP >2,0mg/dl oder Interleukin** | I/T-Ratio >0,2 (unreife Granulozyten / gesamt Granulozyten) |
| Thrombozyten < 100/nl | Leukozyten < 5/nl (ohne Erythroblasten) |
| **UND zwei der folgenden Kriterien (ohne andere erkennbare Ursache)** | |
| ▪ Fieber (>38 °C) oder Temperaturinstabilität (häufiges Nachstellen des Inkubators) oder Hypothermie (<36.5 °C) | ▪ unerklärte metabolische Azidose (BE < -10 mval/l) |
| ▪ Tachykardie (> 200/min) oder neu/vermehrte Bradykardien (<80/min) | ▪ neu aufgetretene Hyperglykämie (>140mg/dl) |
| ▪ Rekapillarisierungszeit >2s | ▪ anderes Sepsiszeichen (Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet), erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie) |
| ▪ neu oder vermehrte Apnoe(en) (>20s) | |

## 7.4.2 Pneumonie

| EINEN radiologischen Befund | |
|---|---|
| ▪ Neues oder progressives Infiltrat | |
| ▪ Verschattung | |
| ▪ Flüssigkeit im Interlobär- oder Pleuraspalt | |
| **UND Verschlechterung des Gasaustausches, Sättigungsabfall** | |
| **UND VIER der folgenden Kriterien** | |
| ▪ neu auftretende bzw. vermehrte Bradykardie (< 80/min) oder neu/vermehrte Tachykardie (>200/min) | ▪ neu/vermehrte Dyspnoe (Einziehungen, Nasenflügeln, Stöhnen) |
| ▪ neu/vermehrte Tachypnoe (>60/min) oder neu/vermehrte Apnoe (> 20 s) | ▪ Temperaturinstabilität/Fieber/ Hypothermie |
| ▪ eitriges Trachealsekret | ▪ Vermehrte respiratorische Sekretion (vermehrtes Absaugen) |
| ▪ Keim aus Trachealsekret | ▪ CRP > 2,0 mg/dl oder Interleukin* |
| | ▪ I/T - Ratio > 0,2 |

### 7.4.3 Nekrotisierende Enterokolitis

**EINES der folgenden radiologischen Zeichen**

- Pneumoperitoneum
- Pneumatosis intestinalis (Gasblasen in Darmwand)
- Unverändert stehende Dünndarmschlingen

**UND ZWEI der folgenden Kriterien (ohne andere Ursache)**

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

**ODER**

**Diagnose durch histologische Untersuchung des OP-Präparates**

# 8 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Prof. Dr. med. Egbert Herting für die Möglichkeit, in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin an der Universität zu Lübeck promovieren zu können.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christoph Härtel für die Möglichkeit der Promotion, für die Inspiration, seine ansteckende Begeisterung und für die fortwährende Unterstützung und Förderung auch über das Projekt hinaus. Einen großen Dank insbesondere auch dafür, mir den spannenden Weg und die Begeisterung für die Wissenschaft gebahnt zu haben. Für mich haben sich dadurch ganz neue Ziele und Möglichkeiten ergeben.

Dem gesamten Team von GNN und meinen ärztlichen Kolleginnen und Kollegen möchte ich für die herzliche Aufnahme in das Team danken, für die vielen arbeitsreichen und fröhlichen Stunden im Büro und auf Autofahrten, für die Unterstützung und die fortwährende Verbundenheit im Projekt.

Allen teilnehmenden Kliniken, Klinikleitungen und Archiven danke ich für die Bereitschaft zur Teilnahme an der Datenerhebung und für die tatkräftige Unterstützung.

Ein ganz herzlicher Dank gebührt allen Kindern und Eltern, die eine Forschung im GNN durch ihre Teilnahme erst möglich machen.

Meinen Eltern, Geschwistern und meinen Freunden danke ich von Herzen für die fortwährende Unterstützung, Geduld und Bestärkung. Ohne Euch wäre so vieles nicht möglich gewesen. Ein besonderer Dank gilt meinem Partner Daniel.

# 9 Lebenslauf

## Persönliche Daten

Janina Sophia Marißen

## Medizinische Ausbildung

| | |
|---|---|
| Seit 07/2017 | Assistenzärztin am UKSH Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin |
| 06/2017 | 3. Staatsexamen |
| 04/2016 | 2. Staatsexamen |
| 08/2012 | 1. Staatsexamen (Physikum) |
| Ab 10/2010 | Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck |

## Dissertation und wissenschaftliche Arbeit

| | |
|---|---|
| 10/2017–10/2018 | Studienärztin in der PRIMAL-Klinischen Studie, UKSH Lübeck |
| 09/2014–02/2015 | Freisemester für die Datenerhebung der Dissertation |
| Ab 06/2014 | Doktorandin und wissenschaftliche Hilfskraft in der GNN-Studie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am UKSH Lübeck |

## Schulische Ausbildung

| | |
|---|---|
| 07/2010 | Abitur |
| 08/1997–07/2010 | Rudolf-Steiner-Schule Hamburg-Wandsbek |

# Publikationen

1. Tröger B, Härtel C, Buer J, Dördelmann M, Felderhoff-Müser U, Höhn T, Hepping N, Hillebrand G, Kribs A, **Marissen J**, Olbertz D, Rath P-M, Schmidtke S, Siegel J, Herting E, Göpel W, Steinmann J, Stein A. Clinical Relevance of Pathogens Detected by Multiplex PCR in Blood of Very-Low-Birth Weight Infants with Suspected Sepsis – Multicentre Study of the German Neonatal Network. *PLOS ONE* 2016; 11: e0159821.

2. **Marißen J**, Haiß A, Meyer C, Van Rossum T, Bünte LM, Frommhold D, Gille C, Goedicke-Fritz S, Göpel W, Hudalla H, Pagel J, Pirr S, Siller B, Viemann D, Vens M, König I, Herting E, Zemlin M, Gehring S, Bork P, Henneke P, Härtel C; PRIMAL consortium.: Efficacy of *Bifidobacterium longum, B. infantis and Lactobacillus acidophilus* probiotics to prevent gut dysbiosis in preterm infants of 28+0-32+6 weeks of gestation: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre trial: the PRIMAL Clinical Study protocol. *BMJ Open* 2019; 9: e032617

3. Humberg A, Spiegler J, Fortmann MI, Zemlin M, **Marissen J**, Swoboda I, Rausch TK, Herting E, Göpel W, Härtel C. Surgical necrotizing enterocolitis but not spontaneous intestinal perforation is associated with adverse neurological outcome at school age. *Scientific Reports* 2020; 10: 2373

4. Fortmann I, **Marißen J**, Siller B, Spiegler J, Humberg A, Faust K, Pagel J, Eyvazzadeh L, Brenner K, Roll C, Pirr S, Viemann D, Stavropoulou D, Henneke P, Tröger B, Körner T, Stein A, Derouet C, Zemlin M, Wieg C, Rupp J, Herting E, Göpel W, Härtel C. Lactobacillus Acidophilus/Bifidobacterium Infantis Probiotics Are Beneficial to Extremely Low Gestational Age Infants Fed Human Milk. *Nutrients* 2020; 12: 850

5. **Marissen J**, Fortmann I, Humberg A, Rausch TK, Simon A, Stein A, Schaible T, Eichhorn J, Wintgens J, Roll C, Heitmann F, Herting E, Göpel W, Härtel C. Vancomycin induced Ototoxicity in Very Low-Birth-Weight Infants. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2020; 75: 2291–2298.