

## **Vorhabentitel**

BALTIC – **Barrier** protection to lower **transmission** and **infection** rates with Gram-negative bacteria in preterm children

Vergleich von Basishygiene versus Basishygiene + Schutzkittel/Einmalhandschuhe bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen mit 2MRGN-Besiedlung: eine Cluster-randomisierte Studie mit Cross-over-Design

### **1. Projektleiter**

Prof. Dr. med. Christoph Härtel

Universität zu Lübeck

Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Leitung Pädiatrische Infektiologie und Immunologie

Bereiche Neonatologie/Intensivmedizin, Hämatologie/Onkologie

Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

Telefon 0451 500-42801, Fax -42804, e-mail: [christoph.haertel@uksh.de](mailto:christoph.haertel@uksh.de)

Verantwortlichkeit: klinische + epidemiologische Studienleitung

Prof. Dr. med. Egbert Herting, Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH Campus Lübeck; Telefon 0451-500-42800; e-mail: [egbert.herting@uksh.de](mailto:egbert.herting@uksh.de);

Verantwortlichkeit: klinische + epidemiologische Studienleitung

Prof. Dr. med. Jan Rupp, Direktor der Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, UKSH Campus Lübeck; Telefon 0451-500-45300; e-mail: [jan.rupp@uksh.de](mailto:jan.rupp@uksh.de);

Verantwortlichkeit: mikrobiologisches Biobanking (MRGN-Isolate aus Blutkulturen und Screening-Abstrichen)

### **2. Projektdauer**

36 Monate 01.10.2019 – 30.09.2022

### **3. Zusammenfassung**

**Hintergrund:** Intensivmedizinisch behandelte Früh- und Neugeborene sind prädisponiert für eine im Krankenhaus erworbene (nosokomiale) Infektion. Dieses hohe Risiko ist u.a. durch endogene Faktoren (z.B. individuelle Unreife des Immunsystems) und durch exogene Einflüsse (z.B. Transmission von Pathogenen auf einer neonatologischen Intensivpflegestation, NIPS) begründet.

Gemäß der aktuellen Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) sollen intensivpflichtige Früh- und Neugeborene, die mit multiresistenten Gram-negativen Erregern (MRGN) mit in-vitro Resistenz gegen Piperacillin und 3. Generation-Cephalosporine (2MRGN\_NeoPäd) kolonisiert sind, mit Basishygiene plus Schutzkittel / Einmalhandschuhen versorgt werden. Ob diese aufwändigen Barriere-Maßnahmen einen individuellen Nutzen für intensivpflichtige Früh- und Neugeborene (FG/NG) haben bzw. zur Vermeidung von nosokomialen Infektionsausbrüchen beitragen, ist bislang wissenschaftlich nicht belegt.

**Hypothese:** Die Versorgung von intensivpflichtigen FG/NG mit 2MRGN-Besiedlung mit **alleiniger Basishygiene** (Intervention) ist der **Basishygiene plus Schutzkittel/Einmalhandschuhe** (Kontrolle) in Bezug auf die Prävention von Gram-negativen Blutstrominfektionen (BSI) bei allen im Cluster behandelten intensivpflichtigen FG/NG **nicht unterlegen**.

**Design:** Multizentrische Cluster-randomisierte, Nichtunterlegenheitsstudie mit Cross-over-Design. 12 Level 1-Zentren werden auf die Reihenfolge der Regimes randomisiert, der Wechsel der Regimes innerhalb der Zentren erfolgt nach 12 Monaten.

**Endpunkte:** Primärer Nichtunterlegenheitsendpunkt ist die Gesamtrate an BSI mit Gram-negativen Erregern bei intensivpflichtigen Früh- und Neugeborenen. Sekundärer Endpunkt ist die Transmissionsrate mit identischen 2MRGN\_NeoPäd Erregern. Weitere sekundäre Endpunkte sind Gesamtrate an Infektionen, Transmissionsrate mit 3MRGN bzw. 4MRGN, Rate an (Reserve-) Antibiotika behandelten Kindern und Antibiotikaverbrauch der Station. Des Weiteren sollen die gesundheitsökonomischen Aspekte evaluiert werden.

**Multiprofessionelles Studienteam:** Die Studienleitung der multizentrischen Studie ist in Lübeck. Es handelt sich um Forschung an Datensätzen, die im Rahmen von KRINKO-Empfehlungen (Screening auf MRGN) und Qualitätssicherung (Teilnahme an Infektionssurveillance) erhoben werden. In den Studienzentren beteiligen sich die Abteilung für Neonatologie (Behandlung von intensivpflichtigen FG/NG und Surveillance), Mikrobiologie/Infektiologie (Erstellung und Beurteilung von Screening-Daten) und Hygiene (Schulung/Audit Basishygiene).

**Fallzahlschätzung:** Jedes ausgewählte Zentrum behandelt mindestens 100 intensivpflichtige FG/NG pro Jahr, 10% werden im Verlauf besiedelt mit 2MRGN\_NeoPäd. Gemäß Daten des German neonatal Network (GNN) 3% aller im jeweiligen Cluster behandelten FG/NG eine Gram-negative Sepsis. Bei einer Power von 0.8 mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0.05 und einem Nicht-Unterlegenheitslimit von 5% sind n=240 Individuen pro Regime notwendig.

**Erwartbarer Nutzen:** Die Studie erhebt erstmalig prospektiv multizentrisch Daten zur MRGN-Besiedlung von intensivpflichtigen FG/NG. Die Studie soll Evidenz schaffen, ob die frühzeitige Erkennung der Besiedlung und die eingeleiteten Maßnahmen, die über die Basishygiene hinausgehen, die Transmission auf andere Patienten bzw. nosokomiale Infektionen verhindern können. Die Studienergebnisse könnten einen wichtigen Einfluss auf andere Behandlungsprioritäten haben, z.B. im Falle einer Nichtunterlegenheit der Basishygiene den uneingeschränkten Haut-Haut-Kontakt zur Stärkung der frühen Eltern-Kind-Interaktion fördern. Die Weiterentwicklung des Netzwerks norddeutscher Perinatalzentren ermöglicht die Etablierung gemeinsamer Plattformen und die mittelfristige Umsetzung von standortübergreifenden Behandlungsprinzipien, u.a. Antibiotic-Stewardship-Programmen.

#### **4. Begründung des Vorhabens / eigene Vorarbeiten**

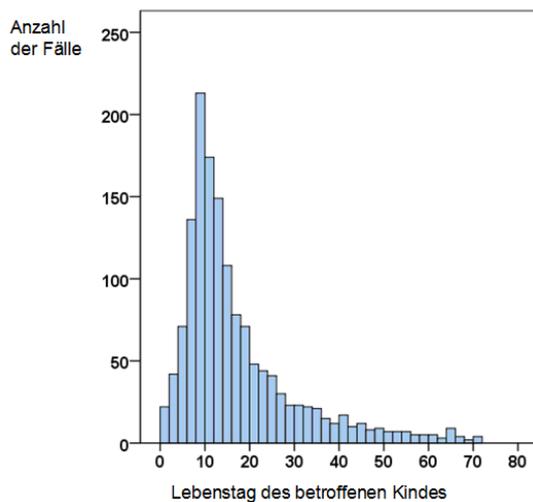
##### **4.1. Infektionen – Bedrohung für intensivmedizinisch behandelte Früh- und Neugeborene.**

In Deutschland kommen etwa 1.3% der Neugeborenen als sehr kleine (untergewichtige) Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1500g (VLBWI, very-low-birth-weight infants; ca. 8500 VLBWI/Jahr) zur Welt. Die Fortschritte in der Betreuung von Risikoschwangerschaften und eine moderne neonatologische Intensivmedizin haben zu deutlich besseren Überlebenschancen von extrem unreifen Frühgeborenen geführt. Die individuelle Unreife des Kindes und die notwendigen intensivmedizinischen Maßnahmen (z.B. Gefäßkatheter, Beatmung) bedingen jedoch ein hohes Risiko, eine Infektion zu erleiden. **Jedes 4. intensivmedizinisch behandelte Frühgeborene erleidet eine systemische Infektion.** Die Inzidenz der Blutstrominfektion (BSI) mit Erregernachweis in der Blutkultur beträgt bei VLBWI in Deutschland etwa 12%, die Inzidenz der BSI mit Gram-negativem Erreger beträgt 3% (1). Nach Daten des Deutschen Frühgeborenenetzwerks GNN, einer deutschlandweiten Netzwerkstudie, die im Jahre 2009 durch die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Lübeck initiiert wurde, ist die Infektion die zweithäufigste Todesursache von VLBWI, d.h. etwa **20% aller Todesfälle stehen mit einer Sepsis in ursächlichem Zusammenhang** (2). Bei Kindern, die eine Infektion überlebt haben, kommt es signifikant häufiger zu langzeitlichen Gesundheitsproblemen insbesondere der Lunge und des zentralen Nervensystems (2-7). In den GNN-Nachuntersuchungen der ehemaligen Frühgeborenen im Alter von 5 Jahren (n=1552), konnten wir zeigen, dass eine stattgehabte neonatale Sepsis (n=538) mit einem nahezu verdoppelten Risiko für eine spätere Intelligenzminderung [Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI) score < 85] einherging [Sepsis-betroffene vs. nicht betroffene ehemalige Frühgeborene: 28.1 vs. 12.7%, p<0.001;

adjustiert für Gestationsalter, neonatale Hirnblutung und mütterliches Bildungsniveau: odds ratio (OR) 1.92 (95% Konfidenzintervall: 1.40-2.64)]. **Daraus erwächst eine dringende Notwendigkeit, Präventionsstrategien gegen Infektionen für höchst vulnerable, intensivmedizinisch behandelte Früh- und Neugeborene zu optimieren.**

#### 4.2. Versorgung von Früh- und Neugeborenen/Mikrobiologisches Screening

VLBWI werden in Deutschland unter gut standardisierten, kontrollierten Umweltbedingungen auf NIPS gemeinsam mit vulnerablen Neugeborenen (u.a. komplexe Fehlbildungssyndrome, operierte Neugeborene) betreut. Die meisten Infektionen (> 80%) treten erst im Verlauf des stationären Aufenthalts auf und werden daher als im **Krankenhaus erworbene (nosokomiale, engl: „healthcare-associated“)** Infektion betrachtet.



Die Phase der höchsten Vulnerabilität für eine nosokomiale Infektion besteht zwischen Lebenstag 7 und Lebenstag 28 (Abb. 1). Dieser Zeitabschnitt ist geprägt durch eine hohe Dynamik der Kolonisation des Kindes mit NIPS-endemischer Flora (Transmissionsrisiko resistenter Erreger). Die Besiedlung mit einem potenziell pathogenen Erreger wird als Voraussetzung für eine spätere Infektion gesehen (8, 9).

##### Abb. 1: Phase der höchsten Vulnerabilität für Infektionen

Epidemiologische Studien legen ein kritisches Zeitfenster der Prädisposition bei Frühgeborenen nahe, aus dem die Kinder „ausreifen“. Der Lebensstag der ersten BSI ist bei n=1467 an Sepsis erkrankten VLBWI aus Zentren des GNN dargestellt (n=12951 VLBWI, Geburtsjahrgänge 2009-2015).

Dabei ist insbesondere in den ersten Lebenswochen die Besiedlung des Kindes in Interaktion mit dem Immunsystem instabil bzw. Störfaktoren ausgesetzt (u.a. Antibiotikaeinsatz). Der direkte Zusammenhang von Kolonisation des intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen und späterer Infektion ist insbesondere für Gram-negative Erreger gezeigt worden (8,9). Daraus wurden Empfehlungen eines Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten FG/NG abgeleitet, deren wissenschaftliche Evidenz jedoch bislang sehr eingeschränkt ist (10). Eine grundsätzliche Überlegung war dabei, dass ein Kolonisationsscreening gefährdeter Frühgeborener Infektionsausbrüche mit identischen Erregern in zeitlichem Zusammenhang früh erkennen kann. Diese Ausbrüche sind auf NIPS keine Seltenheit, z.B. konnten in GNN-Zentren in den Geburtsjahrgängen 2009/2010 insgesamt 11 Häufungen von Sepsiserkrankungen mit identischem Erregernachweis (Enterobakterien) in der Blutkultur in 7 Behandlungszentren dokumentiert werden. Dabei waren 26 Frühgeborene betroffen, davon 16 Frühgeborene mit der Gram-negativen Erregerspezies *Klebsiella* (11). Nach zahlreichen Medienberichten über Infektionsausbrüche durch bakterielle Infektionserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (MRE) in NIPS hat die KRINKO im Jahr 2013 für Intensivmedizinisch behandelte Früh- und Neugeborene ein zumindest wöchentlich durchzuführendes mikrobiologisches (Kolonisations-) Screening empfohlen, welches laut einer repräsentativen Umfrage flächendeckend umgesetzt wird (12; persönliche Kommunikation mit Litz und Simon). Gemäß den KRINKO-Empfehlungen sollen intensivmedizinisch behandelte Früh- und Neugeborene, die mit multiresistenten Gram-negativen Erregern (MRGN) mit in-vitro Resistenz gegen Piperacillin und 3. Generation-Cephalosporine (**2MRGN\_NeoPäd**) kolonisiert sind, mit **Basishygiene plus Barrierepflege (Schutzkittel/Einmalhandschuhe)** versorgt werden. Ob diese zusätzlichen krankenhaushygienischen Maßnahmen einen individuellen Nutzen für intensivmedizinisch behandelte Früh- und Neugeborene haben bzw. zur Vermeidung von nosokomialen Infektionsausbrüchen beitragen, ist bislang wissenschaftlich nicht belegt (12).

### 4.3. Bedarf an einer randomisierte Studie

In Anbetracht der eingeschränkten Studienlage ist eine prospektive, multizentrische Cluster-randomisierte Studie zur Validierung des aktuellen Vorgehens aus folgenden Gründen gerechtfertigt: (1) Die Einführung des Kolonisationsscreenings - mit entsprechend praktischen Konsequenzen im Falle einer Besiedlung (z.B. Barrierepflege bei 2MRGN) - hat in teilnehmenden Zentren des GNN keine wesentlichen Änderungen in den Infektionsraten hervorgerufen. Die Rate an BSI/klinischer Sepsis ohne Erregernachweis bei VLBWI in Zentren des GNN war bereits vor Einführung des Kolonisationsscreenings rückläufig (2009-2010: 14%/32%, 2011-2013: 12%/27%) und dieser rückläufige Trend ist anhaltend (2014-2017: 11%/25%). Die Rate an BSI mit Gram-negativen Erregern ist konstant 2.5 - 3%, die Rate an BSI mit MRGN < 0.5%. Dies rechtfertigt eine Nicht-Unterlegenheitsstudie für Basishygiene versus Basishygiene plus Barrierepflege im Hinblick auf Infektionsrate.

**Hypothese 1: Die Versorgung von intensivpflichtigen FG/NG mit 2MRGN-Besiedlung mit alleiniger Basishygiene (Intervention) ist der Basishygiene plus Schutzkittel/Einmalhandschuhe (Kontrolle) weder bezüglich Gesamtrate an Gram-negativen Infektionen bei allen FG/NG noch 2MRGN-Transmissionsrate nicht unterlegen.**

Die Studie ist innovativ und als Initialprojekt zur Schaffung wissenschaftlicher Evidenz anzusehen. Die Daten zur Kolonisation (aber nicht Infektion) mit Erregern, die im Screening detektiert werden, liegen bislang nur von einzelnen Zentren vor. Diesbezüglich ist eine Netzwerkstruktur notwendig, um verlässliche Aussagen über tatsächliche Kolonisation und nosokomiale Transmission treffen zu können (→ Ziel 1, 2). Eine Erweiterung der Rekrutierung von interessierten Studienzentren im Bundesgebiet ist möglich.

(2) Im zeitlichen Zusammenhang mit Medienberichten wurde ein Mehrverbrauch an Reserveantibiotika in GNN-Zentren beschrieben (13). Es fehlen jedoch Daten, ob die Einführung des Kolonisationsscreenings und dessen praktische Konsequenzen einen Einfluss auf den Antibiotikaeinsatz bei intensivpflichtigen Früh- und Neugeborenen haben. Die Studie liefert die Grundlage für die Implementierung von standortübergreifenden „Antibiotic Stewardship-Programmen“ in norddeutschen Perinatalzentren, was die Nachhaltigkeit des Projekts unterstreicht (→ Ziel 3).

**Hypothese 2: Die Teilnahme an einer Netzwerkstudie zu o.g. Thematik incl. Schulung und Audits Basishygiene erhöht die inhärente Aufmerksamkeit der Studienzentren und führt zu einer hohen Ergebnisqualität bezogen auf primäre und sekundäre Endpunkte in der Gesamtstudienpopulation.**

(3) Im praktischen Alltag könnte die Benutzung von Schutzkitteln/Einmalhandschuhen (Barrierepflege) bei 2MRGN-Besiedlung zu einer Einschränkung der Basishygienemaßnahmen (Händedesinfektion) führen. Die Barrierepflege führt zu einem zeitlichen Mehraufwand für das Personal, die zudem die Patientensicherheit beeinflussen könnte (Zeitverlust durch Handschuh/Kittel-Versorgung bei kritischen Abfällen der Sauerstoffsättigung/Herzfrequenz, die eine unmittelbare Reaktion des medizinischen Personals erfordern).

(4) Die Barrierepflege (Schutzkittel/Einmalhandschuhe) bei 2MRGN-Besiedlung wird in vielen Zentren auch auf die Eltern erweitert. Dies bedeutet eine erhebliche Einschränkung anderer Behandlungsprioritäten, insbesondere der frühen Stärkung der Eltern-Kind-Bindung durch Haut-Haut-Kontakt. Dies ist ein Kernelement der Vermeidung von Entwicklungsrisiken und psychosozialen Belastungen und damit verbundenen gesundheitlichen Störungen von vulnerablen Kindern. Eine Einschränkung dessen muss gegen den Nutzen der Barrieremaßnahmen abgewogen werden.

(5) Die Barrierepflege ist mit einem erhöhten finanziellen Aufwand für die Kostenträger und einer Umweltbelastung durch Mehrverbrauch von Einmalartikeln verbunden. Zum Beispiel wurden im Jahre 2018 im Perinatalzentrum Lübeck, das pro Jahr 80 VLBWI auf insgesamt 18 Intensivbehandlungsplätzen versorgt, 650.000 Einmalhandschuhe und 115.000 Schutzkittel verbraucht.

**Hypothese 3: Die Teilnahme an einer Netzwerkstudie führt im Interventionszeitraum im Vergleich zum Kontrollzeitraum zu einer Kostenreduktion an Hygiene-bezogenen Verbrauchsmitteln/Patiententag.**

## **5. Zielsetzungen**

### **Ziel 1: Durchführung der Cluster-randomisierten Studie als Netzwerkprojekt norddeutscher Level-1 Perinatalzentren**

Kern des BALTIC-Projektes ist die vorgeschlagene multizentrische Cluster-randomisierte, Nichtunterlegenheitsstudie in norddeutschen Perinatalzentren mit Cross-over-Design (2MRGN Protect). Es soll geprüft werden, ob die Intervention (Basishygiene) der Kontrolle (Basishygiene + Barrierepflege) nicht unterlegen ist. Die Hygienemaßnahmen werden vor und während der Studie in regelmäßigen Abständen geschult bzw. auditiert (direkte Beobachtung, Dokumentation des Verbrauchs an Desinfektionsmitteln bzw. Handschuh/Kittelsets)

### **Ziel 2: Entwicklung von gemeinsamen Plattformen zur Erfassung von multiresistenten Erregern und Beratung von Zentren zur Vermeidung von Ausbruchssituationen**

Als Teilprojekt planen wir eine Populations-basierte Bestandsaufnahme zur Kolonisation von intensivpflichtigen FG/NG in Level 1 NICUs in Norddeutschland. Das zentralisierte Biobanking der MRGN-Erregerisolate soll eine Genotypisierung von Kolonisations- und Infektionsisolaten ermöglichen. Neben einer gemeinsamen Plattform innerhalb des norddeutschen Netzwerks, die insbesondere bei Verlegungen innerhalb der Standorte wichtige Informationen liefert, soll in Lübeck eine zentrale Beratungsplattform für die Zentren etabliert werden.

### **Ziel 3: Etablierung eines standortübergreifenden Programms zum restriktiven Einsatz von Antibiotika in der Neonatologie**

Es sollen Daten zum Antibiotikaverbrauch erhoben werden, die in Zusammenschau mit den Kolonisations- und Infektionsdaten Grundlage für standortübergreifende Antibiotic-Stewardship-Strategien darstellen. Diese werden konzipiert, an einzelnen Zentren evaluiert und im folgenden Schritt an allen Zentren geschult und implementiert.

## **6. Arbeitsplan**

10/2019-03/2020: In den ersten 6 Monaten wird die Studie vorbereitet, die Zweitvoten der lokalen Ethikkommissionen werden eingeholt, und die teilnehmenden Zentren werden initiiert. Es erfolgt eine Randomisierung der Zentren in die Interventionsgruppe oder in die Kontrollgruppe. Zudem werden die Mitarbeiter in den Zentren in der Durchführung der Hygienemaßnahmen geschult und die Datenbankstruktur in Lübeck vorbereitet.

04/2020-03/2022: Ab dem 01.04.2020 beginnt die Studie mit Umsetzung der jeweiligen, unten beschriebenen Hygienemaßnahmen in den eingeschlossenen Zentren sowie Dokumentation der in den Zentren erhobenen Daten (per zentrumsbezogenem Bericht = Cluster Report Form). 12 Monate später wird ein „Cross-over“ durchgeführt (Wechsel der Zentren zwischen Interventions- und Kontrollgruppe).

Die Sicherheit und Datenstruktur der Studie werden vor Beginn der Studie und in jährlichen Abständen durch das Data Management Safety Board geprüft. Im zweiten/dritten Antragsjahr wird die Datensammlung abgeschlossen (bis 31.03.2022).

### **6.1. Auswahl der Zentren**

Es ist geplant, 12 Zentren (Neonatologische Intensivstationen mit Level 1-Versorgung) in die Studie einzuschließen. Die Randomisierung der einzelnen Zentren in die Interventions- oder Kontrollgruppe erfolgt vor Beginn der Studie. Ein Einschluss einzelner Patienten ist nicht geplant.

Wir nutzen synergistisch die bestehende Infrastruktur des BMBF-geförderten GNN mit Studienleitung in Lübeck, an dem derzeit 62 NIPS in Deutschland beteiligt sind. Aufgrund der jahrelangen, exzellenten Zusammenarbeit, die zu einer Reihe von gemeinsamen Publikationen geführt hat (1-3, 7, 9-13 u.a.), liegen uns derzeit Datensätze zu folgenden Kriterien vor: (a) Anzahl an VLBWI und Behandlungsprofile (z.B. Rate an invasiv beatmeten Kindern; Rate an zentralvenösen Gefäßkathetern; Rate an BSI/klinischer Sepsis), sodass dies eine sichere Grundlage für die erwartbaren Daten im 24-Monats-Studienzeitraum bietet. Erstmals ist die strukturierte Erfassung von Kolonisationsdaten und deren Audit.

Als weitere Voraussetzungen einer Studienteilnahme gelten: (a) Durchführung eines Aufnahmescreenings und eines wöchentlichen, von der KRINKO empfohlenen Kolonisationsscreenings bei intensivpflichtigen FG/NG; (b) Verfügbarkeit eines mikrobiologischen Labors, das Resistenzstatistiken erhebt und bei Verdacht auf einen nosokomialen Infektionsausbruch weiterführende Maßnahmen unterstützt; (c) Unterstützung durch die Leitung Krankenhaushygiene in Bezug auf standardisierte Schulung Basishygiene und Audits zur effizienten Durchführung der Hygienemaßnahmen; (d) Unterstützung durch die Krankenhausapotheke, die Daten zum Antibiotikaverbrauch liefert.

## 6.2. Durchführung der Studie und Endpunkte

### 6.2.1. Studiendesign

In den teilnehmenden Zentren erhalten alle intensivpflichtigen Früh- und Neugeborenen ein Kolonisationsscreening anhand der KRINKO Empfehlungen. Wird bei einem der Patienten ein 2MRGN pos. Erreger nachgewiesen, so wird dieser je nach Randomisierung des Zentrums mit Hygienemaßnahmen wie im Interventions- oder Kontrollvorgehen beschrieben versorgt (Abb.2). Die Studie erfolgt im Cross-over-Design mit Wechsel der Intervention- und Kontrollgruppe nach 12 Monaten.

Alle anderen Patienten (2MRGN neg., unabhängig von weiterer Besiedelung) erhalten die von der jeweiligen Besiedelung abhängige **Standardversorgung laut KRINKO und den lokal geltenden SOPs** (ohne Veränderung innerhalb der Studie). Beispiel: Handschuh-Kittelpflege und Isolierung bei Besiedelung mit MRSA, Basishygiene bei Kindern mit physiologischer Flora.

Nach 6, 12, 18 und 24 Monaten wird die Compliance mittels stichprobenartiger Beobachtungen der Basishygiene auf Station geprüft, und nach 7, 13 und 19 Monaten erfolgt eine erneute Schulung der Mitarbeiter der beteiligten Zentren in enger Kooperation mit der beteiligten Krankenhaushygiene in der Durchführung der Maßnahmen.

Der primäre Endpunkt ist die Gesamtrate an Gram-neg. Infektionen in einem Zentrum, sekundärer Endpunkt ist die Transmissionsrate 2\_MRGN pos. Erreger innerhalb einer Einrichtung.

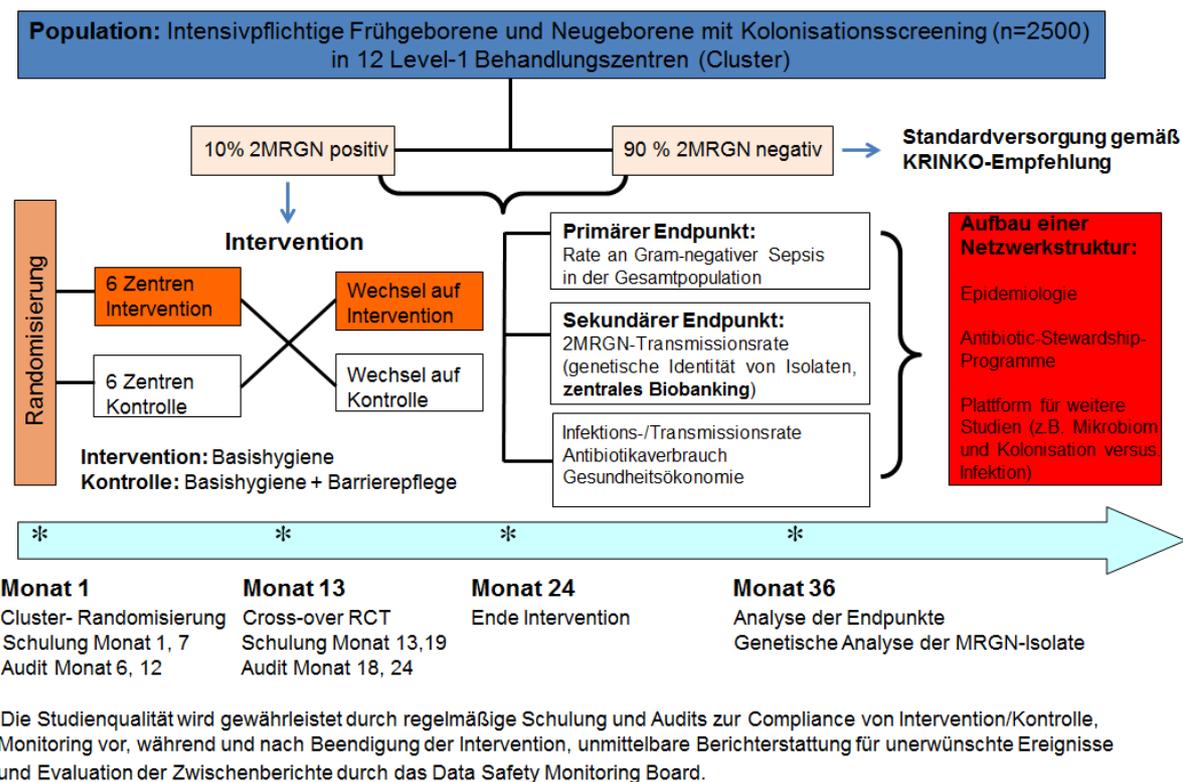
In Abbildung 2 ist das Studiendesign folgender Studienfrage (PICO) abgebildet:

**P – Population:** für diejenigen intensivpflichtigen Frühgeborenen und Neugeborenen für die ein Kolonisationsscreening empfohlen ist, soll die Nichtunterlegenheit der

**I - Intervention:** Basishygiene bei 2MRGN-Besiedlung im Vergleich zur

**C – Kontrolle:** KRINKO-Empfehlung Basishygiene + Barrierepflege bei 2MRGN-Besiedlung bezüglich

**O – Outcome:** (1) Gesamtrate an Gram-negativen Infektionen (2) Transmissionsrate mit 2MRGN geprüft werden.



**Abb.2:** Studiendesign der Cluster-randomisierten Studie mit Beteiligung von 12 level-1 neonatologischen Behandlungszentren

### 6.2.2. Endpunkte

**Primärer Endpunkt** ist die **Rate an Blutstrominfektionen mit Gram-negativem Erreger aller Früh- und Neugeborenen, die ein Kolonisationscreening erhielten (Nichtunterlegenheit)**. Dieser Endpunkt wird klinisch nach NEOKISS-Kriterien definiert (mindestens zwei klinische Sepsiszeichen + ein Laborzeichen, z.B. Erhöhung von C-reaktivem Protein > 10mg/l) und erfordert den Nachweis eines Gram-negativen Erregers in der Blutkultur (automatisiertes VITEK-System mit Identifikation und Suszeptibilitätstestung des Erregers) bestimmt. Gram-negative Erregerisolate werden aus den Studienzentren an die Studienleitung versandt.

Als **sekundärer Endpunkt** wird die **2MRGN-Transmissionsrate** erfasst. Eine Transmission wird angenommen, wenn bei 2MRGN-Besiedlung oder Infektion eines intensivpflichtigen Frühgeborenen in zeitlichem (maximal 90 Tage) und räumlichem Zusammenhang (potentieller Kontakt auf der Intensivstation) ein weiteres Kind mit demselben 2MRGN-Erreger besiedelt wird (11, 17). Diese Annahme wird getroffen, wenn neben der Erregeridentifikation die Resistogramme übereinstimmen (Suszeptibilitätstestung). Das Transmissions-/Ausbruchmanagement bleibt in der Verantwortung des lokalen interdisziplinären Teams für Infektionskontrolle und erfolgt nach lokalen Standards einschließlich der Entscheidung, ob eine genetische Identitätstestung in der Akutsituation veranlasst wird. Im Rahmen der wissenschaftlichen Fragestellung wird zur Analyse des sekundären Endpunkts in Zusammenarbeit mit dem RKI (Prof. Mielke) eine molekulare Typisierung aller MRGN-Isolate/Zentrum und Zeitraum mittels Pulsfeldgelelektrophorese durchgeführt (18).

Die **weiteren sekundären Endpunkte** beziehen sich auf individualmedizinische Aspekte der behandelten Kinder und infektionsepidemiologische Aspekte der Level 1 NIPS (Cluster); **infektionsepidemiologisch: Rate an nosokomialen Transmissionen und nosokomialen Ausbrüchen** mit allen im KRINKO-Screening erfassten Erregern; stationärer Verbrauch von Antibiotika,

insbesondere Reserveantibiotika; **individualmedizinisch**: Rate an Blutstrominfektionen (alle Erreger); Rate an Blutstrominfektion mit 2MRGN; Rate an klinischer Sepsis nach Neo-KISS; Anzahl begonnener Antibiotikazyklen; Antibiotikadauer (Tage/Patiententage); Exposition mit Reserveantibiotika, u.a. Carbapeneme. Für die Erfassung dieser Endpunkte wird die intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit (Neonatologie/Infektiologie/Hygiene/Apotheke) genutzt. Des Weiteren werden gesundheitsökonomische Aspekte betrachtet, die sich auf die Kosten von hygienischen Verbrauchsmitteln /Patiententag in Relation zu den Kosten für die Behandlung einer Gram-negativen Infektion bzw. das Management einer Transmission beziehen. Eine enge Kooperation mit dem Klinik-Controlling ist Voraussetzung für die Datenerhebung.

### 6.2.3. Durchführung der Studie

#### Randomisierung

Das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität Lübeck randomisiert die Zentren als Cluster für die Reihenfolge von Interventions- und Kontrollzeitraum. Nach 12 Monaten erfolgt der Wechsel.

#### Schulung Basishygiene

Alle Studienzentren erhalten zum Beginn der Studie gemeinsam mit dem Monitoring-Initiierungsbesuch eine standardisierte Schulung für Basishygiene (strukturierte Vor-Ort-Schulung, Aushändigung von Flyern/Postern zu den „5 Momenten der Basis-Händedesinfektion“, s. Abb.3, bzw. Videos/Webinare) und Barrierepflege. Die Schulung wird durch das klinische Projektmanagement in Lübeck organisiert und in Zusammenarbeit mit der jeweiligen Leitung Krankenhaushygiene und den hygienebeauftragten Pflegekräften (Link Nurses) /Ärzten durchgeführt und für medizinisches Personal bzw. auf den NIPS tätige Servicekräfte nach 7, 13 und 19 Monaten wiederholt. Eine entsprechende Elternbroschüre wird erstellt und kann verteilt/ausgelegt werden.

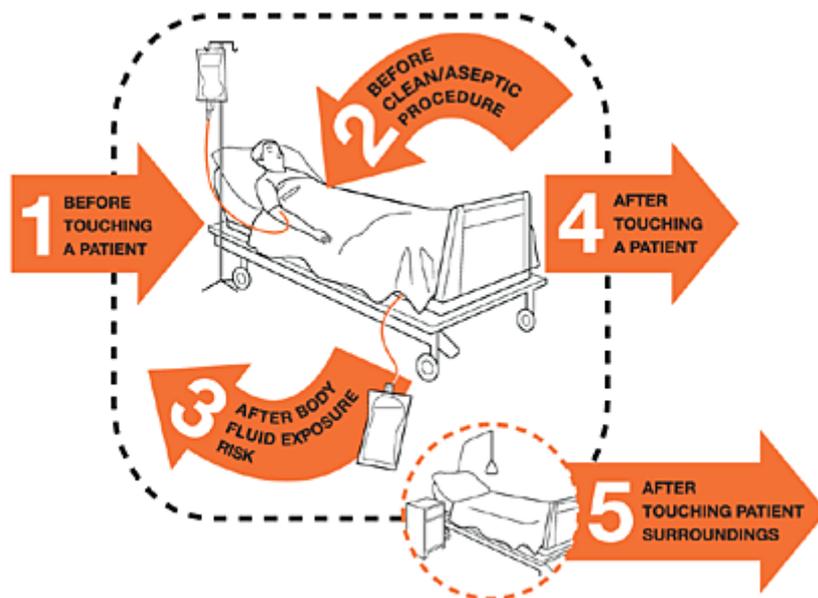


Abb.3 Infektionsprävention und -kontrolle (<https://www.who.int/infection-prevention/campaigns/clean-hands/5moments> durch die 5 Momente der Händedesinfektion (14).

#### Audit Basishygiene

Als Goldstandard der Compliance Prüfung für Basishygiene wird die **direkte Beobachtung** zum Einsatz kommen, die in den Zentren stichprobenartig durch die Studienleitung, die Krankenhaushygiene/Link Nurses durchgeführt wird. Die Beobachtungszeiträume sind 20 Minuten bis maximal 2 Stunden/Beobachtungstag, damit andere Behandlungsprioritäten (Privatheit von Känguruhpflege) nicht beeinträchtigt werden. Die Zentren sollen nach 6, 12, 18 und 24 Monaten mittels eines Audits überprüft werden. Vorteile sind Dokumentation des Desinfektionsmittels, des

Desinfizierenden (Pflegekraft, Arzt, Servicekraft, Eltern, andere) und die Compliance zu o.g. Regeln (Abb.3). Nachteil ist ein möglicher Hawthorne-Effekt (Änderung des gewöhnlichen Verhaltens durch Beobachtet-werden) und die Variabilität zwischen den Beobachtern (externe Vertreter\*in der Studienleitung, lokale Hygienefachkraft, Link Nurse). Die Daten werden anonymisiert erfasst. Als zweites Verfahren kommt die **Verbrauchsmessung an Desinfektionsmittel** in den Clustern (mL/Patiententag) zum Einsatz. Alternativ können elektronische Desinfektionsmittelpender genutzt werden, die alle 2-3 Sekunden eine „Desinfektionsepisode“ aufzeichnen, der Verbrauch wird als Volumen/Patiententag monitoriert. Die beiden letztgenannten Verfahren haben den Vorteil, dass ein Hawthorne-Effekt keine Rolle spielt, allerdings nur eine generelle Compliance zur Händehygiene beurteilt werden kann und keine Detailinformationen wie die direkte Beobachtung liefert (15). Sowohl in regelmäßiger Schulung als auch Audit der Basishygiene wird ein Nutzen für die teilnehmenden Zentren gesehen.

### Follow-up / Studienuntersuchungen

Das Follow-up pro Früh-/Neugeborenes, das zum Zeitpunkt des jeweiligen Regimes intensivmedizinisch behandelt wird, betrifft die Dauer des Aufenthalts auf einer NIPS (Berechnungsgrundlage Patiententage). Während dieser Zeit wird das durch die KRINKO empfohlene Kolonisationsscreening bei Aufnahme und in wöchentlichen Intervallen (Rachenabstrich und Rektal/Analabstrich mit mikrobiologischer Kultur für multiresistente Erreger oder Bakterien mit hohem epidemischen Potential ohne Resistenzeigenschaften, z.B. *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.*) nach den zentrumsspezifischen Standards (lokale Institute für Mikrobiologie) durchgeführt.

Folgende Erregerisolate von intensivpflichtigen Früh- und Neugeborenen werden von den Studienzentren asserviert und im Verlauf an die Studienleitung (Prof. Rupp, Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie Lübeck) gesandt:

- alle Erreger aus Blutkulturen
- MRGN-Erregerisolate aus Screening-Befunden

Zentrumsspezifisch werden zudem monatlich folgende Daten dokumentiert (Cluster Report Form):

- Gesamtzahl der intensivmedizinisch betreuten Früh- und Neugeborenen (Aufnahmebuch)
- Dauer der stationären Aufenthalte (Patiententage) in einem CRF dokumentiert.
- Daten der mikrobiologischen Surveillance (Zusammenfassung MRGN-Befunde bei intensivmedizinisch betreuten Früh- und Neugeborenen)
- Anzahl Blutstrominfektionen Gesamt/Gram-negativ
- Anzahl an klinischen Infektionen ohne Erregernachweis nach NEOKISS-Definition
- Anzahl der begonnenen Antibiotikazyklen pro 100 Patiententage
- Ausbruchgeschehen ja/nein (Definition Ausbruch: 1 Sepsis + 1 mit identischem Erreger kolonisiertes Kind im örtlichen und zeitlichen Zusammenhang von 4 Wochen)
- Kolonisationshäufung ja/nein (Definition Kolonisation: zwei mit identischem Erreger kolonisierte Kinder im örtlichen und zeitlichen Zusammenhang von 4 Wochen)
- Dauer der antibiotischen Therapien (Dauer Antibiotikatherapie / Patiententage) sowie der Therapie mit Reserveantibiotika (wie viele Patienten erhalten Reserveantibiotika)

Jährlich werden für den Bereich neonatologische Intensivmedizin erfasst:

- Verbrauch an Antibiotika/1000 Patiententage
- Verbrauch an Desinfektionsmittel auf im Bereich der Neonatologie / (Informationen durch die Apotheke)
- Kosten Handschuh/Kittelbedarf (Controlling)

### **Intervention und Kontrolle**

Wenn bei einem Kind eine 2MRGN-Besiedlung festgestellt wird (etwa 10% aller Kinder in der Studienpopulation), dann erfolgt im 12-Monatszeitraum „**Intervention**“ im jeweiligen Studienzentrum eine **alleinige Basishygiene laut KRINKO-Empfehlungen für das 2 MRGN-besiedelte Kind**. Diese beinhaltet u.a. die 5 Indikationen zur Händedesinfektion (Abb. 3.), jedoch auch den Gebrauch von Schutzhandschuhen bei Kontakt mit Körperflüssigkeiten (z.B. Blutentnahme, Windeln wechseln)).

Sollte sich das Studienzentrum im Zeitraum „**Kontrolle**“ befinden, so erfolgt bei 2MRGN-Besiedlung Basishygiene und Barrierepflege, d.h. die Versorgung mit langärmeligen Einmalschutzkitteln und Einmalhandschuhen bei jedem Patientenkontakt.

### **6.3. Sicherheitsaspekte**

Alle Früh- und Neugeborenen werden unter standardisierten Bedingungen auf Level 1 NICUs betreut. Alle Zentren (Cluster) erhalten mit der Studieninitiierung und dem Wechsel der Regimes standardisierte Schulungen für Basishygienemaßnahmen. Die Einhaltung der Regimes bzw. Basishygienemaßnahmen wird auditiert (s.o.). Maßnahmen im Sinne des Infektionsschutzgesetzes (Surveillance, Berichtswesen etc.) und Ausbruchmanagement nach lokalen Standards werden fortgeführt. Die teilnehmenden Zentren sind Zentren des GNN und haben eine langjährige Erfahrung in Bezug auf multizentrische Zusammenarbeit und Datendokumentation. Die individuellen kindlichen Daten und die Zentrumsdaten (u.a. Antibiotikaverbrauch) werden vor Ort durch einen Studienarzt monitoriert, an der Quelle anonymisiert und nur als Zentrums- (Cluster-) bezogene Auswertung (nicht individualmedizinische) Daten dokumentiert. Die Qualitätskontrollen und Datensicherheit werden durch die Verfügbarkeit eines Studienprotokolls, durch eine Monitoring-Visite vor Beginn der Studie und durch die Vereinheitlichung von Vorgehensweisen (standard operating procedures, SOP, z.B. für Diagnose „Sepsis“, „Transmission“) gewährleistet. Audits werden veranlasst, um die Adhärenz mit dem Studienprotokoll und die Vorgehensweisen nach ICH-GCP zu prüfen.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event, SAE) von besonderem Interesse ist eine Blutstrominfektion mit dem Nachweis eines 2MRGN-Erregers an die Studienleitung zu melden (innerhalb von 24 Stunden per Fax an Kinderklinik Lübeck 045150043064). Als weitere SAE von besonderem Interesse sind folgende Ereignisse zu melden:

- eine Häufung von Kolonisationen mit 2MRGN (Transmission)
- Infektionsausbruch mit 2MRGN

Das Management einer Ausbruchssituation (Transmission, Infektionsausbruch) verbleibt in der Verantwortung des jeweiligen Studienzentrums („Clusters“).

### **Data Safety Monitoring Board**

Ein unabhängiges Data Management Safety Board (DMSB, bestehend aus jeweils einer/m Vertreter\*in der Patientenorganisation: Frau Barbara Mitschdörfer (Bundesverband „Das frühgeborene Kind“), der pädiatrischen Infektiologie: Prof. Arne Simon (2. Vorsitzender der KRINKO beim Robert-Koch Institut, Koordinator der Leitlinie „Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500g“) der Neonatologie: PD Dr. Angela Kribs (Leitung Neonatologie, Universität Köln) und Krankenhaushygiene (NN) wird die Planung und den Verlauf der Studie begleiten, Ethik und Sicherheit prüfen und ggf. Empfehlungen aussprechen.

### **Prüfplanverletzungen und Stop der Studie**

Als Prüfplanverletzungen gelten Vorgehensweisen, welche die Sicherheit und Qualität der Studie nachhaltig beeinträchtigen. Dazu zählen:

- Nicht-Einhaltung von Standardvorgehensweisen (Standard Operating Procedures, SOP) oder Kriterien der Guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP)
- Unzureichender Datenschutz (z.B. mit Zugangsrechten zu Computern, verwendete Datensysteme) inkl. Pseudonymisierung
- Fehlende Meldung von (Serious) Adverse Events (SAEs, AEs)

Es ergeben sich folgende **Stop-Kriterien** für die Studie:

**Studienzentrum:** Eine erhöhte Rate an Gram-negativen Infektionen (>4% der betreuten intensivpflichtigen Früh- und Neugeborenen) bzw. eine Häufung nosokomialer MRGN-Transmissionen (im Ermessen des interdisziplinären Behandlungsteams Neonatologie/Mikrobiologie/Hygiene im Studienzentrum; basierend auf SAE Reporting und DSMB-Einschätzung) kann zum Abbruch der Studie im jeweiligen Studienzentrum führen. Die Leitung Neonatologie des Studienzentrums trägt die Verantwortung für die Einhaltung des Standes der Wissenschaft in der Infektionsprävention nach §23 IFSG. Diese wird vermutet, wenn die KRINKO-Empfehlungen beachtet werden – unabhängig von deren Evidenzgrad. Da die Studie sich zum Ziel setzt, wissenschaftliche Evidenz zu generieren, aber in der Intervention von der aktuellen Empfehlung abweicht, kann die Leitung Neonatologie jederzeit ohne Angabe von Gründen die Studienteilnahme beenden.

**Gesamte Studie:** Die gesamte Studie wird unterbrochen, wenn schwere Sicherheitsbedenken durch das DSMB oder durch die Studienleitung geäußert werden. Falls ethische Bedenken während der Studiendurchführung der einzelnen Studienzentren geäußert werden sollten, so ist der Studienleiter direkt zu informieren. Der Studienleiter ist autorisiert, einzelne Studienzentren im Falle einer unzureichenden Datenqualität oder anderen Gründen auszuschließen.

### Qualitätssicherung und Monitoring

Während der Studie werden Qualitätssicherungsmaßnahmen einschließlich Supervision durch Autoritäten implementiert. Alle Studienzentren haben zugestimmt, dass vor, während der Studie und nach Abschluss der Studie ein Studienmonitor die Datenerfassung überprüft, um sowohl die Studiendurchführung gemäß Protokoll mit SOPs sowie den entsprechenden Regularien von GCP zu gewährleisten. Zusätzlich zu den Monitorprozeduren werden Audits erfolgen im Rahmen der ICH-GCP Guidelines. Im Kontext eines Audits werden die Planung, Durchführung und Analyse der Studie kontrolliert, um zu evaluieren, ob alle Studienprozesse in Anlehnung an das deutsche Gesetz bzw. die ICH Guidelines ablaufen. Dieses beinhaltet die Aufbewahrung der Daten und die Organisation der Studienzentren, die Originaldokumente gemäß Datenmanagementvereinbarungen zwischen Sponsoren und teilnehmenden Zentren. Das Ziel von Audit-Maßnahmen ist es, dass alle Ergebnisse und Schlussfolgerungen, die letzten Endes im finalen Bericht erscheinen, von den Rohdaten ablesbar sind.

#### Cluster Report form (CRF)

Die CRFs (s. Anlage) werden von den StudienärztInnen vor Ort handschriftlich ausgefüllt und monatlich an das Projektmanagement z. Hd. Frau Irene Fischer versandt:

Irene Fischer

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Lübeck

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Tel. 0451 50043057

Fax 0451 500 43064

Die CRFs bilden die Grundlage für das Vor-Ort-Monitoring.

## Datenmanagement

Der primäre Datensatz wird vom klinischen Projektmanagement der Studienleitung generiert und verwaltet. Die Eingabe der Daten, die auf der Basis der CRFs generiert werden, erfolgt in die zentrale Datenbank bei der Studienleitung im „Double-entry“-Prinzip. Die Speicherung/Auswertung der Daten zur Besiedlung oder zu primären Endpunkten erfolgt ohne direkten Bezug zu dem Namen des Kindes oder persönlichen Daten der Eltern, um einen optimalen Datenschutz zu gewährleisten. Alle Daten zu Erregerisolaten werden nur unter einer Fallnummer gespeichert, die auch auf dem Lagerungsröhrchen der Proben vermerkt ist und eine zeitliche und Clusterbezogene-Zuordnung (retrospektive Erkennung einer Transmission durch zentrales Biobanking und Erregergenotypisierung) ermöglicht. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Zugriff auf die Daten haben nur die Mitarbeiter\*innen der Studie. Alle an der Studie beteiligten Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremden Zugriff geschützt.

### 6.4. Fallzahlschätzung/Statistik

Die primäre Fallzahlberechnung beruht auf Daten des GNN. Die 12 teilnehmenden Zentren behandeln im Zeitraum von 24 Monaten 2500 Früh- und Neugeborene, die ein Kolonisationsscreening erhalten und für die Berechnung des primären Endpunkts in Frage kommen. Nach unseren Schätzungen werden 10% dieser Kinder im Verlauf besiedelt mit 2MRGN\_NeoPäd, intensivpflichtigen Früh- und Neugeborenen erleiden eine Gram-negative Sepsis. Bei einer Power von 0.8 ( $1 - \beta$ ) mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0.05 ( $\alpha$ ) und einem Nicht-Unterlegenheitslimit von 5% sind mindestens  $n=240$  Individuen pro Regime notwendig, bei konservativer Schätzung mit 10% drop-out werden mindestens 264 Individuen pro Regime nötig sein. Die primäre Datenanalyse wird nach dem Intention-To-Treat-Prinzip (nicht-lineare „mixed effect“ Regressionsmodelle, logit link) erfolgen. Generalized estimating equations werden durchgeführt, um die Infektionsraten zwischen beiden Regimes zu bestimmen. Sekundäre Endpunkte werden wie der primäre Endpunkt pro Individuum oder pro Cluster analysiert (einschließlich „Carry-over“-Effekten nach Regimewechsel).

**6.5. Durchführungsplan**

1. Vorbereitung der Studie (6 Monate):
  - a. Information an die lokalen Ethikkommissionen (Ärzttekammern/Universitäten)
  - b. Klärung struktureller Bedingungen (Neonatologie/Mikrobiologie/IT)
  - c. Datenbankstruktur, Initiierung der Zentren und Schulung Basishygiene
2. Durchführung der Studie (24 Monate)
  - a. Randomisierung der Zentren in Cluster , Datenerfassung und Vor-Ort-Monitoring
  - b. Schulungsmaterial für Antibiotic-Stewardship-Programm
  - c. Etablierung der Plattform zur Erfassung von multiresistenten Erregern und Beratung von Zentren zur Vermeidung von Ausbruchssituationen
  - d. Audit Hygienemaßnahmen und erneute Schulung Basishygiene nach 12 Monaten
3. Auswertung des Cluster-RCTs (3 Monate)
4. Dissemination der Daten, standortübergreifende Implementierung des Antibiotic-Stewardship-Programm (3 Monate)

**6.6. Dissemination**

Die Cluster-bezogenen Ergebnisse werden im Laufe der Studie innerhalb der Studienzentren als Passwort-geschützte interne Plattform auf der BALTIC-Website sowie verbundenen Netzwerkbemühungen (GNN, PRIMAL) zur Verfügung gestellt. Nach Abschluss der Studie werden die Ergebnisse auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt sowie in Peer-Review-Journals veröffentlicht. Ebenso werden die Ergebnisse in den Medien der Elternverbände (Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ und EFCNI) dargestellt. Die Öffentlichkeit wird über die BALTIC-Website, in Form von Pressemitteilungen und Hintergrundartikeln über Frühgeburtlichkeit und Infektionsrisiken und damit über die Studie informiert. Nach Fertigstellung der Schulungsmaterialien für Antibiotic-Stewardship-Programme werden Seminare für Mitarbeiter anderer neonatologischer Abteilungen und Kliniken in Norddeutschland durchgeführt.

**7. Kostenplan**

	2019	2020	2021	2022	Insgesamt
	(6 Monate)	(12 Monate)	(12 Monate)	(6 Monate)	(36 Monate)
0,5 VK Study nurse TVL-E10/Stufe 3:	11.500 EUR	23.000 EUR	23.000 EUR	11.500 EUR	69.000 EUR
0,5 VK Arzt / Ärztin TVöD Ä2	24.000 EUR	48.000 EUR	48.000 EUR	24.000 EUR	144.000 EUR
Studentische Hilfskräfte insgesamt 12 Personen-monate à 500 €:		3.000 EUR	3.000 EUR		6.000 EUR
0,5VK Biometriker TVL-E13/2				16.000 EUR	16.000 EUR
Reisekosten (Initiierung, Monitoring, Schulung)	1.000 EUR	2.000 EUR	2.000 EUR	1.000 EUR	6.000 EUR
Fallpauschalen für Probenaufbereitung und -versand		3.000 EUR	3.000 EUR	3.000 EUR	9.000 EUR
Genotypisierung			15.000 EUR	15.000 EUR	30.000 EUR
<b>Insg.</b>	<b>36.500 EUR</b>	<b>79.000 EUR</b>	<b>94.000 EUR</b>	<b>70.500 EUR</b>	<b>280.000 EUR</b>

+ Kosten Infrastruktur /Datendissemination: 45.000 EUR

**325.000 EUR**

## 8. Literatur

- 1 Faust K, et al. *GNN Chemotherapy J* 2011; 20: 1-8.
- 2 Humberg A et al., *GNN. Archives Dis Child FNE* 2019 Jun 27. pii: fetalneonatal-2018-316770. doi: 10.1136/archdischild-2018-316770
- 3 Tröger B, et al. *GNN. Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 238-43.
- 4 Stoll BJ, et al.. *Pediatrics* 2002; 110: 285-91
- 5 Stoll BJ, et al.. *JAMA* 2004; 292: 2357-65
- 6 Lahra MM, et al. *Pediatrics* 2009; 123: 1314-19
- 7 Fortmann I, et al. *GNN. Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: 1165-1171.
- 8 Tarr PI, Warner BB. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21:388-393
- 9 Graspeuntner S, et al. *GNN. Clin Infect Dis* 2018 Oct 16. doi: 10.1093/cid/ciy882.
- 10 Christoph J , et al. *Supplement Epidemiol Bull* 2013; 42: 421-433.
- 11 Härtel C, et al. *GNN PLoS One* 2012; 7: e38304.
- 12 Christoph J et al., *Epidemiol Bull* 2013; 42: 421-433.
- 13 Härtel C, et al. *GNN. Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37: 924-30.
- 14 Sax H et al. *J Hosp Infect* 2007; 67: 9-21.
- 15 Pereira-Magnus T et al., *Int J Infect Dis* 2015; 33: 205.
- 16 Marra AR and Edmond MB, *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:29-33.
- 17 Schwab F et al., *Infection* 2014; 42: 73-78.
- 18 Tschudin-Sutter S et al., *Emerg Infect Dis* 2016; 6: 1094-97.