

Leitlinie
der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)
der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/008

Entwicklungsstufe: 2k

Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen

Autoren

Michael Zemlin (Homburg; federführend), Angelika Berger (Wien), Axel Franz (Tübingen), Christian Gille (Tübingen), Christoph Härtel (Lübeck), Helmut Küster (Göttingen), Andreas Müller (Bonn), Frank Pohlandt (Ulm), Arne Simon (Homburg), Waltraud Merz (Bonn)

Inhaltsübersicht

- 1. Vorbemerkungen**
 - 1.1 Definitionen
 - 1.2 Epidemiologie
- 2. Übertragungswege und Erregerspektrum der bakteriellen Infektionen bei Neugeborenen**
- 3. Leitsymptome: Anamnese und klinische Hinweise**
- 4. Diagnostik**
 - 4.1 Laboruntersuchungen bei Infektionsverdacht
 - 4.2 Bewertung der Labormethoden
 - 4.3 Bakteriologische Untersuchungen
 - 4.4 Urin bei Verdacht auf Harnwegsinfektion
 - 4.5 Lumbalpunktion
- 5. Therapie**
 - 5.1 Prinzipien der Antibiotikatherapie
 - 5.2 Dauer der Antibiotikatherapie
 - 5.3 Rationale Antibiotika-Anwendung (=Antibiotic Stewardship)
 - 5.4 Adjuvante Sepsistherapie
- 6. Infektionsprävention**
- 7. Referenzen**
- 8. Anhang**

1. Vorbemerkungen

Ziele dieser Leitlinie sind die Reduktion der durch systemische bakterielle Infektionen des Neugeborenen verursachten Todesfälle und die Verbesserung des Verhältnisses von nötiger zu unnötiger Therapie. Gegenstand dieser Leitlinie sind Diagnostik und Antibiotikatherapie der systemischen Infektionen des Früh- und Neugeborenen mit Bakterien. Lokale und organbezogene Erkrankungen wie Staphylodermie, Pneumonie sowie Infektionen durch Pilze oder Viren stellen klinisch und pathophysiologisch separate Krankheitsbilder dar und werden hier deshalb nicht betrachtet. Infektionen durch Gruppe B-Streptokokken werden außerdem in der AWMF-Leitlinie 024-020 und die Nekrotisierende Enterokolitis wird in der AWMF-Leitlinie 024-009 (in Überarbeitung) behandelt.

Systemische bakterielle Infektionen des Früh- und Reifgeborenen können unterschiedliche Krankheitsbilder verursachen, und es gelten im Vergleich zu älteren Kindern einige Besonderheiten:

- Zu Beginn ist die Symptomatik unspezifisch und entspricht einer systemischen Entzündungsreaktion (*Systemic inflammatory response syndrom, SIRS*).
- Eine eindeutige Eintrittspforte des Erregers lässt sich oft nicht finden.
- Eine rasche Progredienz zum septischen Schock innerhalb von wenigen Stunden ist möglich und bei nicht adäquater Therapie häufig.
- Bei verzögertem Therapiebeginn besteht ein hohes Risiko für eine Meningitis.

1.1 Definitionen

Pathophysiologisch kommt es bei einer invasiven bakteriellen Infektion des Neugeborenen zur Proliferation von Bakterien mit konsekutiver Inflammation in üblicherweise sterilen Kompartimenten des Körpers (z.B. Blut, Liquor).

Es gibt keine international konsentrierte Definition der neonatalen Sepsis oder der neonatalen bakteriellen Infektionen (1).

In der Literatur wird häufig in Abhängigkeit vom Zeitpunktes in die Early-onset- und Late-onset-Sepsis (EOS; LOS) unterschieden, da sich der Infektionsweg und das Erregerspektrum unterscheiden.

EOS: Sepsis innerhalb der ersten 72 Stunden nach Geburt. In 85 % der Fälle treten die Symptome der EOS bereits in den ersten 24 Lebensstunden auf. Im Zusammenhang mit Gruppe B-Streptokokken-Infektionen wird gelegentlich eine Sepsis in den ersten 7 Lebenstagen als EOS definiert (2).

LOS: Sepsis, die später als im Alter von 72 Stunden bzw. 7 Tagen (bei B-Streptokokken) auftritt.

Nosokomiale Sepsis: Eine nosokomiale Sepsis wird definiert als Sepsis, die später als 72 Stunden nach Aufnahme in die Klinik entsteht, d.h. der Erreger entstammt in der Regel der patienteneigenen Flora, der Flora von Angehörigen oder den Hospitalkeimen der Klinik. Eine nosokomiale Sepsis kann als „*healthcare associated*“ Sepsis klassifiziert werden, wenn als potentielle Eintrittspforte zum Zeitpunkt der Infektion z.B. ein endotrachealer Tubus, ein peripherer oder zentraler Venenzugang, ein arterieller Zugang oder sonstige Katheter bzw. Drainagen lagen (3, 4).

Das Surveillance System nosokomialer Infektionen für Frühgeborene auf Intensivstationen – NeoKISS, (NRZ 2016 <http://www.nrz-hygiene.de/>) - definiert für Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g in Anlehnung an die Sepsis-Kriterien des Center for Disease Control (CDC) (5) drei Formen der nosokomialen Sepsis (Tab. 1).

Tabelle 1: Nosokomiale Sepsis

(in Anlehnung an (6, 7))

Klinische Sepsis ohne Erregernachweis

ALLE Kriterien erfüllt:

- Betreuende/r Ärztin/Arzt beginnt geeignete antimikrobielle Therapie für Sepsis für mindestens 5 Tage.
- KEIN Erregernachweis* in der Blutkultur oder nicht getestet
- KEINE offensichtliche Infektion an anderer Stelle

UND zwei der folgenden klinischen/ laborchemischen Kriterien erfüllt (ohne andere erkennbare Ursache)

- Fieber > 38 °C, Temperaturinstabilität, Hypothermie < 36,5 °C
- Tachykardie > 200 /min oder neu/ vermehrt aufgetretene Bradykardien < 80 /min
- Kapilläre Füllungszeit (RKZ) > 2 s
- Neu oder vermehrt aufgetretene Apnoe(n) > 20 s
- Unerklärte metabolische Azidose BE < -10 mmol/l
- Neu aufgetretene Hyperglykämie > 140 mg/dl
- Anderes Sepsiszeichen:
blasses Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet)
laborchemische Zeichen (CRP, Interleukin-6 oder -8 erhöht laut laboreigenen Referenzwerten)
I/T- Quotient > 0,2 (unreife neutrophile Granulozyten/ Gesamtzahl neutrophile Granulozyten)
zentral-periphere Temperaturdifferenz > 2,0 °C
erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie

*Eine klinische Sepsis kann auch diagnostiziert werden, wenn einmalig CoNS in der Blutkultur gewachsen sind, dies als Kontamination der Blutkultur gewertet wird, die übrigen Kriterien der CoNS Sepsis nicht erfüllt und die der klinischen Sepsis aber erfüllt sind.

Sepsis mit Erregernachweis (aber keine Koagulase-negative Staphylokokken, CoNS)

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

UND zwei der o.g. klinischen/ laborchemischen Kriterien erfüllt

Mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit CoNS als alleinigem Erreger

CoNS als einziger Erreger aus Blut isoliert

UND EINER der folgenden Laborparameter (ohne andere erkennbare Ursache)

- CRP > 20 mg/l oder Interleukin-6 oder -8 erhöht laut laboreigenen Referenzwerten
- Thrombozyten < 100 /nl
- I/T- Quotient > 0,2
- Leukozyten < 5 /nl (ohne Erythroblasten)

UND zwei der o.g. klinischen/laborchemischen Kriterien erfüllt

Es ist zu beachten, dass diese Definitionen primär zur Surveillance erarbeitet wurden und u.a. auf der Entscheidung der behandelnden Ärztin/ des behandelnden Arztes für oder gegen eine Antibiotikatherapie basieren. Die Definitionen sind daher nicht primär dazu geeignet, diese Entscheidung abzunehmen (siehe Kapitel Therapie).

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Das SIRS wird durch Zytokinausschüttung vermittelt und kann grundsätzlich durch eine Infektion oder andere Faktoren (z.B. Operation, Sauerstoffmangel) ausgelöst werden (8). Zur Diagnose eines SIRS können die in Tabelle 1 genannten klinischen/laborchemischen Kriterien angewendet werden.

1.2 Epidemiologie

Weltweit sterben jährlich etwa 1,4 Millionen Neugeborene an Infektionen. In Ländern mit hohem medizinischen Versorgungsstandard beträgt die Inzidenz der EOS mit Erregernachweis in Blut und/oder Liquor ca. 0,08 % aller Lebendgeborenen (9) und ca. 1,5 % aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g (very low birth weight, VLBW) (10). Laut Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (6) beträgt die Inzidenzdichte (Infektionen/1000 Behandlungstage) schwerer nosokomialer Infektionen (Pneumonie und Sepsis) in deutschen neonatologischen Abteilungen bei Kindern mit einem Geburtsgewicht < 500 g 8,6, bei Kindern von 500- 999 g 5,8 und bei Kindern von 1000- 1.499 g 3,0 (Auswertungszeitraum 01/2010 – 12/2014, NRZ 2016, Neo-KISS Referenzdaten (6, 11)). An einer EOS erkranken 0,5 bis 1,2 pro 1000 Lebendgeborene (USA, Kinder ≥ 34 SSW) (9, 12) und an einer LOS erkranken ca. 6,2 pro 1000 Lebendgeborene (Frankreich) (13).

2. Übertragungswege und Erregerspektrum der bakteriellen Infektionen bei Neugeborenen

Das Erregerspektrum der bakteriellen Infektion des Neugeborenen ist abhängig vom postnatalen Alter sowie den perinatalen Begleitumständen (vorzeitiger Blasensprung, antibiotische Vorbehandlung der Mutter oder des Kindes, Notwendigkeit invasiver medizinischer Maßnahmen beim Neugeborenen). Erreger, die innerhalb der ersten drei Lebenstage zur Infektion führen („EOS“), entstammen meist der mütterlichen Vaginalflora. Derzeit dominieren als Erreger einer EOS bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500g in absteigender Reihenfolge E. coli, Streptokokken der Gruppe B und – deutlich seltener – Haemophilus influenzae, CoNS, Listerien, Candida, Enterobakterien und Anaerobier (14, 15) (Tabelle „Erregerspektrum“ im Anhang). Bei Reifgeborenen sind Streptokokken der Gruppe B die häufigsten Erreger einer EOS (16). Äußerst selten sind disseminierte Virusinfektionen (z.B. Herpes simplex oder Zytomegalie).

Vor allem bei Frühgeborenen, deren Mütter präpartal länger als 2 Tage mit Antibiotika behandelt wurden, ist mit Keimen wie Enterobacter spp., Klebsiella spp., Pseudomonas spp. oder Ampicillin-resistenten E. coli u.a. zu rechnen (17). Bei Personen aus Ländern mit hohem Antibiotikaverbrauch, z.B. Mittelmeerraum, Afrika sowie vielen Gegenden in Asien und Südamerika sind multiresistente Bakterien z.T. wesentlich häufiger als in Deutschland. Ampicillin-resistente Enterokokken verursachen aktuell ca. 3,4 % aller Blutkultur-positiven nosokomialen Sepsisfälle bei VLBW Frühgeborenen in Deutschland (18).

Bei der LOS sind Gefäßkatheter und Beatmungstuben entscheidende Eintrittspforten, so dass insbesondere bei Frühgeborenen bevorzugt mit CoNS, S. aureus und Enterobakterien zu rechnen ist (11, 14, 19-21). Seltener verursachen Pilzinfektionen und sehr selten Virus-Infektionen (z.B. Herpes-simplex-Virus, Enteroviren) eine LOS.

3. Leitsymptome: Anamnese und klinische Hinweise

Das Risiko für eine bakterielle Infektion des Neugeborenen ist erhöht bei vorzeitigem Blasensprung (>18 Stunden vor Geburt), vorzeitigem Wehen, Fieber der Mutter unter der Geburt (> 38,0 °C axillär) oder erhöhtem C-reaktiven Protein der Mutter > 20 mg/l (12, 22-24). Auch wenn die genannten Hinweise fehlen, ist eine bereits intrauterin begonnene Infektion insbesondere bei Frühgeborenen nicht ausgeschlossen. Andererseits beweisen die Symptome bei der Mutter eine Infektion des Kindes nicht. Kein Hinweis auf eine Infektion ist alleiniges Auftreten von grünem/mekoniumhaltigem Fruchtwasser, welches damit auch keine Diagnostik auslösen sollte (25, 26).

Die klinischen Symptome einer Infektion des Neugeborenen sind unspezifisch und entsprechen eines SIRS.

Typische Symptome der bakteriellen Infektion beim Reifgeborenen sind Störungen der Atmung (Tachypnoe, Apnoen mit Desaturation oder Bradykardie) und des Kreislaufes (Zentralisierung mit verlängerter kapilläre Füllungszeit > 2 sec, arterieller Hypotonie, Tachykardie) sowie Veränderungen des Hautkolorits (von rosig nach blass-grau, von rosig-ikterisch nach grün-ikterisch). Ein reifes Neugeborenes mit Störung der Atmung sollte solange als an einer Infektion erkrankt betrachtet werden, bis das Gegenteil bewiesen ist. Weiter treten häufig neurologische Symptome wie Hypotonie, Lethargie, Hyperexzitabilität und intestinale Symptome wie geblähtes Abdomen, Trinkschwäche oder Nahrungsunverträglichkeit auf. Richtungsweisend können auch Temperaturinstabilität oder ein Anstieg der zentral-peripheren Temperaturdifferenz auf > 2,0 °C sein (7).

Bei Frühgeborenen mit bakteriellen Infektionen können ähnliche Symptome auftreten, sie sind jedoch oftmals dezenter als beim Reifgeborenen; bei Frühgeborenen stehen im Vordergrund neurologische (z.B. Apathie, muskuläre Hypotonie im Vergleich zum vorherigen Zustand), und respiratorische Symptome (vermehrte Sauerstoffsättigungsabfälle, (stimulationsbedürftige) Apnoen, steigender Sauerstoffbedarf, Intensivierung der Beatmung), Hyperglykämien sowie abdominelle Probleme (distendiertes Abdomen, Magenreste).

Anamnestische Hinweise sollten veranlassen, das Kind besonders sorgfältig zu untersuchen, engmaschig zu überwachen und ggf. eine Labordiagnostik durchzuführen.

In einer prospektiven Überprüfung der in Tab. 2 genannten Kriterien an einer Gruppe von Früh- und Reifgeborenen war das Vorhandensein von drei oder mehr klinischen/laborchemischen Symptomen mit einer Spezifität von 76,2 % und einer Sensitivität von 61,5 % mit einer positiven Blutkultur assoziiert (27).

Eine rasche Progredienz einer bakteriellen Infektion zum septischen Schock ist innerhalb von Stunden sowohl bei Früh- als auch bei Reifgeborenen möglich und bei nicht adäquater Therapie häufig.

Bei protrahiertem Verlauf bakterieller Infektionen des Neugeborenen vor Therapie besteht ein erhöhtes Risiko für eine Meningitis. In einer Literaturübersicht, die überwiegend Reifgeborene mit einer in der Liquorkultur nachgewiesenen bakteriellen Meningitis einschließt, wurden in jeweils 60 % eine Temperaturinstabilität bzw. neurologische Symptome (Schreckhaftigkeit, schrilles Schreien, Lethargie) beobachtet (28). In ca. 50 % wurden Trinkschwäche und Erbrechen beobachtet, in 33-50 % Tachydyspnoe, in 20-50 % Krampfanfälle und in weniger als der Hälfte der Kinder wurden Apnoen (10-30 %), vorgewölbte Fontanelle (25 %), Diarrhoe (20 %) und Nackensteifigkeit (15 %) gefunden (28). Die Symptome der bakteriellen Meningitis sind beim Frühgeborenen wesentlich unspezifischer als beim Reifgeborenen oder beim älteren Kind. Grundsätzlich kann aus der Abwesenheit der „klassischen“ klinischen Meningitis-Symptome nicht darauf geschlossen werden, dass keine Meningitis vorliegt.

Tabelle 2: Symptome: Prospektiv gemessene Sensitivität und Spezifität klinischer/laborchemischer Symptome bei Frühgeborenen < 31 SSW zur Diagnose einer Blutkultur-positiven Sepsis bei Frühgeborenen ((7) und modifiziert nach (27)).

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Zentral-periphere Temperaturdifferenz >2,0 °C	84	86
Jeder CRP-Anstieg innerhalb von 24 Stunden	50	85
Zunahme von O ₂ -Zufuhr oder Beatmung	44	91
Zunahme von Apnoen/Bradykardien	35	92
Arterielle Hypotension	19	94
Glukoseintoleranz	39	89
Gestörte Mikrozirkulation	35	94
Lethargie	33	94
Temperaturinstabilität	27	91
Ileus/ Nahrungsunverträglichkeit	34	89
Basendefizit unter -10 mmol/l	24	96

Bakterielle Infektionen gehen mit charakteristischen Schwankungen der Herzfrequenzvariabilität einher, die mit mathematischen Algorithmen analysiert werden können (29, 30). Eine randomisierte Multizenterstudie zeigte, dass die bezüglich der Herzfrequenzvariabilität überwachten vs. nichtüberwachten Patienten eine verringerte Mortalität aufwiesen (29). Sensitivität und Spezifität dieser Methode sind noch nicht abschließend analysiert worden.

4. Diagnostik

4.1 Laboruntersuchungen bei Infektionsverdacht

Empfehlung: Zur Infektionsdiagnostik werden neben der Blutkulturdiagnostik folgende Laboruntersuchungen aus dem Blut des Kindes bei Beginn der Symptomatik empfohlen (31-35):

- C-reaktives Protein (CRP)
- Interleukin-6 oder Interleukin-8
- Differenzialblutbild (I/T- Quotient)

Laboruntersuchungen haben zum Ziel, diejenigen Früh- und Neugeborenen zu identifizieren und frühzeitig zu behandeln, die an einer Infektion erkrankt sind und sie von Früh- und Reifgeborenen mit möglichen Differenzialdiagnosen (z.B. Anpassungsstörungen, Vitium cordis, Stoffwechselstörungen) abzugrenzen. Die Labordiagnostik sollte bereits bei geringem Infektionsverdacht eingeleitet werden, die Ergebnisse sollten schnellstmöglich vorliegen. Ein Infektionsverdacht kann sich u.a. aus den in Tabelle 2 genannten Kriterien ergeben. Da die Frühgeburt häufig durch eine Infektion ausgelöst wird und die Symptomatik beim Frühgeborenen unspezifisch sein kann, sollte mit zunehmender Unreife auch großzügiger die Indikation zur Bestimmung der Infektionsparameter gestellt werden. Keiner der bekannten

Laborparameter oder Kombination ist so verlässlich, dass im klinischen Verdachtsfall auf einen umgehenden Therapiebeginn verzichtet werden könnte.

Die Wirksamkeit einer kalkulierten Antibiotikatherapie ist in erster Linie klinisch zu beurteilen. Eine Kontrolle der CRP- Konzentration ca. 24 Stunden nach Ansetzen von Antibiotika aufgrund von klinischem Infektionsverdacht kann helfen, den Infektionsverdacht zu erhärten. Wiederholt negatives CRP (< 10 mg/l) nach 24-48 Stunden schließen eine Infektion mit großer Sicherheit aus (34, 36-41).

Interleukin-6 und -8 eignen sich aufgrund ihrer Kinetik schlechter zur Verlaufskontrolle (31-35, 42).

Die Wertigkeit dieser Laboruntersuchungen für die Diagnose "Infektion" ist unterschiedlich:

In praxi werden Sensitivität und Spezifität bewertet, d.h. die Wahrscheinlichkeit, unter allen Verdachtsfällen die tatsächlich Erkrankten (Sensitivität) und die nicht Erkrankten (Spezifität) korrekt zu identifizieren, vor allem aber die prädiktiven Werte dieser Laborparameter. Die prädiktiven Werte sind abhängig von der Prävalenz einer Infektion in der untersuchten Gruppe. Auch aus diesem Grund ist eine Durchführung von Laboruntersuchungen bei asymptomatischen Kindern nicht sinnvoll (siehe auch (2)). Es ist realistisch, im klinischen Alltag von einer 10 % Prävalenz einer durch bakteriologische Kultur bewiesenen Infektion bei symptomatischen Früh- bzw. Neugeborenen auszugehen.

Diese Annahmen und zahlreiche Studien an Früh- und Reifgeborenen (31-40, 43-50) (51) liegen den Angaben der Tabelle 3 zu Grunde (bei oberen Grenzen des Referenzbereiches gesunder Neugeborener von: IL-6 50/100 pg/ml, IL-8 70 pg/ml, CRP 10 mg/l). Die Mittelwerte sind gewichtet proportional zur Größe der untersuchten Stichprobe. Spannweite der Ergebnisse der Studien in Klammern.

Tabelle 3: Laborwerte

	IL-6 oder IL-8, 0h*	CRP, 0h*	IL-6/-8 + CRP, 0h*	CRP, 24h*
Sensitivität %	73 (44-91)	46 (22-88)	90 (80-100)	97 (47-97)
Spezifität %	76 (66-93)	86 (41-100)	73 (66-100)	94
Positiver prädiktiver Wert %	56 (30-85)	63 (35-100)	51 (26-72)	~99
Negativer prädiktiver Wert %	85 (80-97)	88 (77-94)	94 (90-100)	100

* Stunden nach erstem klinischen Verdacht

4.2 Bewertung der Labormethoden

Blutbild und Differenzialblutbild

Leukozytenzahlen

Die maschinelle Zählung der Leukozyten und deren Differenzierung kann durch kernhaltige Erythrozyten-Vorstufen verfälscht werden. Die Anzahl an zirkulierenden Leukozyten im Nabelschnurblut des Feten und im peripheren Blut des Neugeborenen sind abhängig von zahlreichen Faktoren wie Gestationsalter, pränataler Corticoidexposition im Rahmen der Lungenreifeinduktion, Geburtsmodus und postnatalem Alter. Bei intrauteriner Nabelschnurpunktion steigen die Leukozytenzahlen von $3,7 \pm 2,2$ (MW \pm SD) im Alter von 22-25 SSW auf $6,4 \pm 3,0$ G/l im Alter von > 30 SSW an (52). Im postnatalen Verlauf steigt nach Frühgeburt die Anzahl zirkulierender Leukozyten an und erreicht am Lebenstag 3 9,5 G/l (4,0 – 33,8; Median und 5.- 95. Perzentile). Bei gesunden Reifgeborenen beträgt die

Leukozytenzahl im nach der Abnabelung aus der Plazenta entnommenen Nabelschnurblut durchschnittlich 14,2 G/l (7,8-23,3, MW, 95 % Range) (53). Die diagnostische Wertigkeit von Nabelschnurblut zur Diagnose der EOS ist umstritten.

Im Verlauf einer bakteriellen Sepsis steigt die Anzahl der zirkulierenden Leukozyten oftmals durch Mobilisierung des Marginalpools vorübergehend an. Eine Leukopenie kann durch Verbrauch entstehen und somit ein Hinweis auf eine Sepsis sein. Die Anzahl der zirkulierenden Leukozyten im peripheren Blut weist jedoch eine geringe Sensitivität und Spezifität für eine Infektion beim Neugeborenen auf.

Neutrophilenzahl

Die Normalwerte von neutrophilen Granulozyten von Frühgeborenen und wachstumsretardierten Neugeborenen unterscheiden sich von denen reifer Neugeborener und unterliegen in den ersten Lebensstunden erheblichen Schwankungen. Sie können auch ohne Infektion bei VLBW-Frühgeborenen zwischen 0,5/ nl und 9,0/ nl bei Geburt und zwischen 2,2/ nl und 14,0/ nl nach 18-20 Stunden liegen. Die punktuell bestimmten Absolutzahlen von neutrophilen Granulozyten sind also für die Diagnose einer Infektion vor allem bei VLBW-Frühgeborenen wenig sensibel oder spezifisch und damit wenig aussagefähig (54, 55).

I/T Quotient

Ein I/T Quotient $< 0,20$ spricht gegen eine Infektion. Allerdings unterliegt der I/T Quotient postnatalen Schwankungen und wie in multizentrischen Studien eine niedrige Spezifität und somit eine geringe diagnostische Wertigkeit auf. Dies beruht u.a. darauf, dass die morphologischen Kriterien zur Differenzierung zwischen stab- und segmentkernigen Granulozyten variieren und dass die Anzahl der Stabkernigen aufgrund der zweidimensionalen Darstellung auch unterschätzt werden kann (56-60).

Laborchemische Infektionsparameter

Für alle Laborparameter gilt, dass sie Ausdruck einer Entzündungsreaktion sind, die nicht unbedingt bakteriell verursacht sein muss (61), und dass dadurch die Spezifität für die Erkennung bakterieller Infektionen nicht befriedigend hoch ist. Alle Laborwerte müssen also zwangsläufig im klinischen Kontext beurteilt werden.

C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP steigt erst 12-24 Std. nach Beginn einer Infektion im Plasma an. Bei Beginn einer Infektion hat das CRP deshalb nur eine niedrige Sensitivität bei hoher Spezifität (36, 62). Daraus folgt, dass 1. ein erhöhtes CRP bei der ersten Untersuchung eines Neugeborenen mit klinischen Zeichen einer Infektion einen hohen positiven prädiktiven Wert für das Vorliegen einer Infektion hat und dass 2. ein negatives CRP bei der ersten Untersuchung eine Infektion nicht ausschließt.

Interleukin-6 und Interleukin-8

Interleukin-6 und Interleukin-8 werden im Verlauf einer bakteriellen Infektion früh im Plasma messbar und haben deshalb die höchste Sensitivität zu Beginn einer Infektion, die bereits 24 Std. später wieder abnimmt. Die höchste Sensitivität bei gleichzeitig hoher Spezifität im Verlauf einer Infektion hat die Kombination von Il-6 oder Il-8 mit CRP (31-35). In 6 prospektiven Studien an 2413 Neugeborenen mit Verdacht auf eine bakterielle Infektion wurden 112 positive Blutkulturen beobachtet. Bei 110 von diesen Neugeborenen mit positiver Blutkultur (98,2 %) wurde in der ersten Blutentnahme anhand von IL-6/-8 und CRP eine bakterielle Infektion diagnostiziert (31-35, 43).

Procalcitonin

Procalcitonin unterliegt innerhalb der ersten 72 Lebensstunden starken Schwankungen (63, 64). Procalcitonin steigt nach einer bakteriellen Infektion später an als Interleukin-6 und -8 und fällt früher ab als CRP (48). Insgesamt ergibt die Messung des Procalcitonin in der Diagnostik der bakteriellen Infektion des Neugeborenen keine besseren Informationen als das CRP (23, 31, 64).

Serum-Amyloid A und Tumor-Nekrose-Faktor alpha und diverse weitere Marker sind als Einzeltestungen oder als Array-Untersuchungen in der Erprobung (65-67). Ihre Wertigkeit als Routinemarkers in der Diagnostik der Sepsis beim Neugeborenen kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

4.3 Bakteriologische Untersuchungen

Ein direkter Erregernachweis kann mit konventionellen Methoden sowie durch Antigennachweis oder mit molekulargenetischen Methoden erfolgen. Der Vorteil der in der Neonatologie favorisierten konventionellen Erregeranzucht liegt in der Möglichkeit, den Erreger samt Antibiogramm nachzuweisen. Die Bewertung von Blutkulturen sollte nach britischen Empfehlungen nach 36(-48) Stunden erfolgen, um bei einem negativen Befund, unauffälligen Laborwerten und blander Klinik die Antibiotikagabe zu beenden (NICE-Guideline 149, siehe Abschnitt 5.2) (68). Automatisierte Blutkultursysteme führen bei Neugeborenen in 97 % nach 24 Stunden und in 99 % nach 36-48 Stunden zum Erregernachweis (69-74). Die Time-to-Positivity der positiven Blutkulturen bei der EOS wird durch die antibiotische Behandlung der Mutter nicht verzögert (75). Antigennachweise (z.B. mittels Schnelltest) und molekulargenetische Nachweise (z.B. 16s-RNA-PCR) können schnellere Ergebnisse liefern, können aber nicht zwischen lebenden und abgetöteten Erregern differenzieren und in der Regel keinen Hinweis auf die Antibiotikaempfindlichkeit geben. Die höchste Rate an kontaminationsbedingten falsch-positiven Befunden besteht bei molekulargenetischen Verfahren.

Bakteriologische Untersuchungen bei der Mutter

***Empfehlung:** Zwischen 35+0 und 37+0 Schwangerschaftswochen wird ein kombinierter Abstrich aus Introitus vaginae und Anorektum zum Nachweis von Streptokokken der Gruppe B empfohlen (2).*

Bei Infektionsverdacht kann ein Abstrich von der maternalen und fetalen Seite der Plazenta und – bei Entbindung per Kaiserschnitt – vom Cavum uteri entnommen werden. Isolate aus diesen Abstrichen sind hilfreich bei der Wahl der Antibiotika zur Therapie der Infektion beim infektionsverdächtigen Neugeborenen und/oder zur Prävention von Infektionen durch Streptokokken der Gruppe B, siehe Leitlinie AWMF-Register Nr. 024-020 "Prophylaxe der Neugeborenen-sepsis (frühe Form) durch Streptokokken der Gruppe B" (2). Die mikrobiologische Untersuchung der Mutter kann – insbesondere bei Antibiotikabehandlung – durch Nachweis multiresistenter Erreger auf die Notwendigkeit entsprechender hygienischer Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung des Neugeborenen hinweisen. Für die kalkulierte Antibiotikatherapie bei einem Neugeborenen mit klinischem Infektionsverdacht sollte, falls vorhanden, auch ein Erregernachweis im Vaginalabstrich der Mutter berücksichtigt werden. Ein Nachweis von Gardnerella vaginalis kann als Surrogatmarker für eine Anaerobierbesiedlung genutzt werden, da Gardnerella vaginalis in einer symbiotischen Beziehung zu Bacteroides spp. steht.

Bakteriologische Untersuchungen beim Kind

***Empfehlung:** Vor jeder Antibiotikatherapie sowie vor jeder Umstellung der Antibiotikatherapie soll beim Neugeborenen eine aerobe Blutkultur abgenommen werden (68, 76).*

***Empfehlung:** Auch wenn dies bei sehr kleinen Kindern nicht immer gelingt, sollte die Beimpfung möglichst mit mindestens 1,0 ml Blut erfolgen, da die laut Beipackzettel vorgesehene Mindestmenge von 0,5 ml mit Einbußen der Sensitivität der Blutkulturdiagnostik verbunden sein kann (69, 77, 78).*

***Empfehlung:** Bei klinischem Verdacht auf eine Anaerobier-Infektion (z.B. wahrscheinlicher abdomineller Infektionsfokus, foetides Fruchtwasser, Geburt nach prolongiertem Blasensprung/Chorioamnionitis, Nachweis von Gardnerella vaginalis im Vaginalabstrich) kann zusätzlich 0,5-1ml Blut in einer anaeroben Blutkulturflasche bebrütet werden (15, 79, 80).*

Empfehlung: Positive Blutkulturen sollen den behandelnden Ärzten vom mikrobiologischen Labor schnellstmöglich (schon bevor das Antibiogramm vorliegt) mitgeteilt werden (81).

Empfehlung: Bei Früh- und Reifgeborenen, die mit multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN) oder Methicillin-resistenten *Staphylokokkus aureus* (MRSA) besiedelt sind, sollte die empirische Therapie bei begründetem Verdacht auf eine LOS die Ergebnisse des Kolonisationsscreenings berücksichtigen.

Die Abnahme einer peripheren aeroben Blutkultur bei Früh- und Reifgeborenen mit Infektionsverdacht vor Beginn der Antibiotikatherapie ist in der Regel ausreichend. Zurzeit sind keine anaeroben Blutkulturflaschen verfügbar, die für Blutvolumina < 3 ml vorgesehen sind. Der Nutzen anaerober Blutkulturen scheint in unterschiedlichen Patientenkollektiven zu differieren und wird kontrovers diskutiert. In einigen Untersuchungen wurde die generelle simultane Anlage aerober und anaerober Blutkulturen als nicht vorteilhaft gewertet (15, 82), wohingegen in einer aktuellen Studie bei Beimpfung einer aeroben und einer anaeroben Kulturflasche mit jeweils 0,5 ml Vollblut häufiger Erreger nachgewiesen wurden als bei der Beimpfung einer aeroben Blutkulturflasche mit 1,0 ml Vollblut (80).

Die Entnahme der Blutkultur aus der Plazenta unterliegt einer erhöhten Kontaminationsgefahr und ist umstritten.

Die KRINKO empfiehlt bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Reifgeborenen ein Kolonisationsscreening (83, 84). Die Kolonisation darf nicht mit einer Infektion verwechselt werden und ist keine Indikation für eine antibiotische Behandlung. Im Unterschied zu MRSA (eine Dekolonisation sollte erwogen werden) gibt es bei den mit MRGN kolonisierten Früh- und Neugeborenen keine Möglichkeit der Dekolonisation (85).

Bewertung von Keimnachweisen siehe unter "Therapie".

4.4 Urin bei Verdacht auf Harnwegsinfektion

Empfehlung: Bei Verdacht auf LOS und/oder Harnwegsinfektion soll eine Erreger- und Resistenzbestimmung aus Punktions- oder Katheterurin und nicht aus Beutelurin erfolgen (28). Bei 976 Episoden einer positiven Katheter- oder Punktions-Urinkultur waren gleiche Erreger in 13 % der Blutkulturen und 3 % der Liquorkulturen zu finden (86). Bevorzugt und "Goldstandard", weil seltener kontaminiert, ist der durch Blasenpunktion gewonnene Urin.

In praxi ist es akzeptabel, erst einen Beutelurin zu untersuchen und nur bei pathologischen Befunden (Urinstatus) oder weiter bestehendem Harnwegsinfektionsverdacht eine Urinprobe durch Punktion oder Katheterisierung zu gewinnen. Allerdings darf es durch die Urindiagnostik nicht zu einer Verzögerung der Therapie bei klinischen Hinweisen auf eine bakterielle Infektion kommen.

Für Urinuntersuchungen gilt:

- Untersuchung mit der Zählkammer (sensitiver als Streifentest) zur Messung von Leukozyturie oder Erythrozyturie vor allem bei Infektionen nach dem 3. Lebenstag.
- Bakteriologische Kultur mit Keimzählung.
- Der Nitritnachweis im Streifentest erfasst nur Enterobacteriaceae, jedoch keine grampositiven Erreger und ist daher allenfalls adjuvant hilfreich.

4.5 Lumbalpunktion

Empfehlung: Bei asymptomatischen Kindern lediglich mit anamnestischen Risiken für eine EOS und Kindern mit Atemnotsyndrom ohne Hinweise für eine EOS (87) ist eine Lumbalpunktion nicht indiziert.

Empfehlung: Eine Lumbalpunktion ist bei jedem klinischen Meningitis-Verdacht erforderlich, sofern keine Kontraindikation vorliegt. Die Lumbalpunktion soll vor allem bei sehr unreifen Frühgeborenen bis zur Kreislaufstabilisierung, ggf. auch bis zum Nachweis ausreichender (stabiler) Thrombozytenzahl und plasmatischer Gerinnung aufgeschoben werden.

Empfehlung: *In mehr als der Hälfte der Fälle ist der Erreger bei Meningitis in der Blutkultur zu finden, so dass vor Beginn der Antibiotikatherapie eine Blutkultur abgenommen werden soll.*

Empfehlung: *Bei Nachweis von GBS, gramnegativen Bakterien oder Candida in der Blutkultur sollte zum Ausschluss einer Meningitis eine LP erwogen werden, um ggf. die Auswahl/Dosierung der Antiinfektiva-Therapie und die Therapiedauer anzupassen.*

Empfehlung: *Eine Repunktion (zweite Lumbalpunktion) sollte erwogen werden bei Nachweis von E. coli, von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen, von Candida spp. und bei Verschlechterung des Zustandes unter einer adäquaten Therapie.*

Eine Punktion einen Tag nach Beginn der Therapie ergibt zwar keinen Verlust an diagnostischer Sicherheit in Bezug auf die Diagnose Meningitis, unter Umständen ist jedoch der Erregernachweis durch die antibiotische Vorbehandlung erschwert.

Folgende Liquor-Untersuchungen können diagnostisch entscheidende Bedeutung haben: (88-90):

Leukozytenzahl ($\geq 20/\mu\text{l}$) mit gefärbtem Zytozentrifugenpräparat zur mikroskopischen Zelldifferenzierung, Gram-Präparat, Liquorkultur, Glukose im Liquor und Blut, Laktat und Eiweiß im Liquor, Virus-PCR (v.a. HSV, ggf. weitere), ggf. PCR-basierte Nachweise von bakteriellen Meningitiserregern. Meningitiden ohne Pleozytose sind beschrieben, insbesondere bei Shunt-assoziiierter Infektion durch CoNS. Eine Meningitis-Therapie ist auch bei negativer Liquor-Kultur einzuleiten, wenn bei einem Früh- oder Reifgeborenen mit Sepsisverdacht oder Sepsis eine Liquor-Pleozytose und/ oder ein mikroskopischer Bakteriennachweis vorliegt.

Auch wenn die klinische Symptomatik neonataler Patienten mit Meningitis nicht eindeutig ist, kann die Empfehlung, bei jedem begründeten Verdacht auf eine LOS eine Lumbalpunktion durchzuführen (91, 92), nicht mit den Ergebnissen systematischer Studien begründet werden. Ca. 1,3-3,5 % aller Kinder mit vermuteter LOS haben einen Keimnachweis im Liquor (92, 93). Allerdings wurde bei bis zu 24 % der Neugeborenen mit LOS und positiver Blutkultur auch eine positive Liquorkultur gefunden (94, 95). Unter den Neugeborenen mit LOS und bakterieller Meningitis (Keimnachweis im Liquor) haben 15- 30 % eine negative Blutkultur (88, 95-97). Diskordante Erreger (Blut vs. Liquor) wurden lediglich in 3,5 % aller neonatalen Meningitisfälle gefunden (88). Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Meningitis vorliegt, ist umso größer, je später die Diagnose gestellt oder die Antibiotika-Therapie begonnen wird (z.B. bei bereits erhöhten CRP-Werten) (91). Ein abgestuftes Vorgehen nach einem festgelegten Algorithmus in Abhängigkeit von der klinischen Gesamtsituation, vom Vorhandensein neurologischer Symptome oder einer positiven Blutkultur führte nicht zu einem schlechteren Ausgang der Intensivtherapie (98).

Neugeborene, deren Liquorkultur bei wiederholter Punktion unter einer intravenösen Antibiotikatherapie positiv bleibt, haben eine schlechtere Prognose (99). Einige Autoren empfehlen eine Wiederholung der Lumbalpunktion nach 24-48 h zur Überprüfung der mikrobiologischen Wirksamkeit der antibiotischen Therapie (100). Die Frage, ob bei günstigem klinischem Verlauf die Wiederholung der Lumbalpunktion bei bakterieller Meningitis im Neugeborenenalter erforderlich ist, kann bis heute nicht evidenzbasiert beantwortet werden (93).

Meningitiden durch GBS können auch noch nach dem dritten Lebensmonat auftreten. In dieser Gruppe sind Frühgeborene (GA < 32 Wochen) überrepräsentiert. In 30 % präsentieren sich die Kinder mit einer schweren Sepsis (101). Die neonatale Meningitis ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine neurologische Beeinträchtigung im Alter von 5 Jahren (102).

5. Therapie

Die Therapie der bakteriellen Infektionen des Neugeborenen besteht neben der Antibiotikatherapie, die Gegenstand dieser Leitlinie ist, auch aus zahlreichen flankierenden Maßnahmen (z.B. Volumentherapie und Schmerztherapie). Bei Nachweis von B-

Streptokokken im mütterlichen Vaginalabstrich oder im kindlichen Hautabstrich soll entsprechend AWMF-LL 024-020 verfahren werden.

5.1 Prinzipien der Antibiotika-Therapie

- **Empfehlung:** *Entscheidend für eine erfolgreiche Therapie ist der umgehende Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie beim klinischen Verdacht auf eine Infektion wegen des häufig foudroyanten Verlaufs der bakteriellen Infektionen beim Neugeborenen.*
Ein klinischer Verdacht entsteht, wenn oben (Kapitel 3) beschriebene Symptome auftreten. Geeignete Antibiotika sollen auf einem Baby-Notarztwagen mitgeführt werden. Allerdings soll die Gabe von Antibiotika so zurückhaltend wie möglich erfolgen, um unerwünschte Wirkungen und Belastungen für das Kind zu vermeiden und die Resistenzentwicklung von Bakterien zu verhindern.
- **Empfehlung:** *Ein Keimnachweis im Trachealsekret belegt zunächst nur eine Besiedlung und ist per se ohne andere Infektionszeichen also nicht behandlungsbedürftig (83).*
 - Die Bewertung bakteriologischer Befunde hängt ab von der klinischen Symptomatik bzw. davon, aus welchen Untersuchungsmaterialien die Erreger angezüchtet wurden.
 - CoNS in der Blut- oder Liquorkultur sind kritisch zu bewerten, da sie auch Folge einer Kontamination bei der Probengewinnung sein können (siehe Kapitel „Sepsis-Definition“).
 - Beim Nachweis von Gardnerella vaginalis liegt häufig auch eine vaginale Besiedelung mit Bacteroides spp. vor. Beide können eine EOS verursachen und sind meist sensibel gegenüber Ampicillin (\pm Sulbactam) oder Piperacillin (\pm Tazobactam) (103). Im Falle einer Resistenz gegen diese Antibiotika sollte bei Anaerobierinfektion Metronidazol gegeben werden.
- **Empfehlung:** *Die kalkulierte Antibiotikatherapie bei Infektionen soll an der individuellen Anamnese des Kindes (Vorbehandlung und Besiedlung der Mutter bzw. des Kindes) und der aktuellen Epidemiologie der jeweiligen NICU (Erreger- und Resistenzstatistik; Anteil der Kinder, die mit multiresistenten Erregern kolonisiert sind) ausgerichtet werden.*
- **Empfehlung:** *Das Regime für die empirische Antibiotikatherapie sollte in jeder Klinik anhand der lokalen Gegebenheiten festgelegt und in regelmäßigen Abständen überprüft werden.*
Bei der Antibiotikatherapie sollten folgende Punkte berücksichtigt werden:
 - Die kalkulierte Antibiotikatherapie der EOS sollte nicht nur B-Streptokokken und E. coli sondern auch Listerien und Enterokokken sowie die klinikspezifischen Erreger erfassen. Listerien und Enterokokken werden von Cefalosporinen nicht erfasst.
 - Eine Therapie mit der Kombination Cefotaxim/ Ampicillin begünstigt die Selektion von Enterobacter spp., eine Therapie mit Penicillin/ Tobramicin die von E. coli (104). Die Anwendung von Cefotaxim bei der EOS scheint die Selektion von ESBL zu begünstigen (105) und die Häufigkeit der invasiven Candida-Infektion zu erhöhen (106, 107). In einer retrospektiven Analyse ergab sich für Neugeborene (n=24.111), die während der ersten 3 Lebensstage Ampicillin/ Cefotaxim erhalten hatten, eine höhere Sterblichkeit als in der Gruppe der mit Ampicillin/ Gentamicin behandelten Kinder (n=104.803). Ob diese statistische Assoziation durch eine stärkere Resistenzentwicklung bedingt wurde oder durch mehrere zwischen den Gruppen ungleich verteilte Störgrößen, bleibt offen (108).
- **Empfehlung (kein einstimmiger Konsens unter den Autoren der Leitlinie):** *Cefotaxim sollte nicht zur empirischen Behandlung von Infektionen auf neonatologischen Intensivstationen verwendet werden (20, 104, 109). Eine Ausnahme stellt der Verdacht auf Meningitis mit gram-negativen Erregern dar (110).*

- Die zunehmend verbreiteten Serin-beta-Laktamasen in Enterobacteriaceae (z.B. Serratien, Pseudomonas, Acinetobacter, Enterobacter, Morganella) können *in vivo* zur Resistenz gegen Cefalosporine der 3. Generation führen (111).
- Gramnegative Erreger (z.B. E. coli) sind zunehmend resistent gegen Ampicillin (bis zu 80 %) und seine Derivate (Mezlocillin und Piperacillin, Resistenzquote bis 20 %) (16). Vereinzelt sind diese E. coli auch Aminoglykosid-resistent (112).
- **Empfehlung:** *Auf eine ausreichend hohe Dosierung der Antibiotika bei Meningitis bzw. Listerieninfektionen ist zu achten.*

Die Penetration von Aminoglykosiden in den Liquor ist zur Therapie einer Meningitis unzureichend, auch die Konzentrationen in Bronchialsekret, Knochen und Knorpel sind gering.
- Bei Verwendung von Gentamicin und Vancomycin ist das Risiko einer Nephro- oder Ototoxizität als sehr gering einzustufen, sofern ein Nierenversagen ausgeschlossen ist und der vor der 2. oder 3. Gabe entnommene Talspiegel im Zielbereich lag (Anhang, Tabellen 8 und 9) (109, 110, 113, 114).
- **Empfehlung:** *Bei Vorliegen eines Resistogramms eines Sepsis- oder Meningitiserregers soll die Therapie unter Berücksichtigung der klinischen Befunde entsprechend angepasst und deeskaliert werden.*
- Aus obigen Informationen ergibt sich, dass keine einheitliche und verbindliche Empfehlung für eine bestimmte Antibiotikakombination gegeben werden kann. Grundsätzlich sollten bei der kalkulierten Antibiotikagabe Kombinationen aus Antibiotika eingesetzt werden, um ein breites Erregerspektrum zu erfassen und synergistische Wirkungen zu nutzen. Je nach Resistenzlage des Erregers kann bei einer Kombinationstherapie nur eines der Antibiotika wirksam sein. Beispiele für weit verbreitete Antibiotikaregimes sind:
 - Für die empirische Therapie der EOS wird häufig eine Kombination aus Penicillin G oder Ampicillin + Aminoglykosid eingesetzt. Abweichungen können sich z.B. aus Vorbefunden der Mutter ergeben.
 - Die publizierten Empfehlungen zur empirischen Therapie der LOS divergieren angesichts der schwachen Evidenz und der Abhängigkeit von lokalen Gegebenheiten erheblich. Im angloamerikanischen Raum wird zur empirischen Therapie der LOS häufig eine Kombination aus Vancomycin und Aminoglykosid eingesetzt (110). Andere Autoren empfehlen zur empirischen Therapie der LOS das zwei- oder dreistufige Vorgehen, bei dem – u.a. in Abhängigkeit von der Vorbehandlung und der klinischen Situation – unterschiedliche Kombinationen eingesetzt werden (46, 68, 115). Zum Einsatz kommen beispielsweise als 1. Stufe Aminoglykoside (Gentamicin) in Kombination mit Ampicillin/Sulbactam oder Flucloxacillin und als 2. Stufe Piperacillin + Tazobactam. Als 3. Stufe und ultima ratio z.B. bei fehlendem Ansprechen anderer Kombinationen kann Vancomycin und Meropenem verwendet werden (46, 68, 115). Bei klinischem Hinweis auf ZVK-assoziierte Staphylokokkensepsis sollte die kalkulierte Antibiotikatherapie Vancomycin einschließen. Als Alternative zum Vancomycin wird von einigen Autoren Teicoplanin empfohlen (116, 117). Der Einsatz von Carbapenemen soll ebenso wie der Einsatz von Cefalosporinen der 3. Generation möglichst gemieden bzw. auf die am Resistogramm ausgerichtete Therapieanpassung beschränkt werden (s.o.).
- In der Neonatologie ist die Dosierung von Antibiotika von zahlreichen Variablen abhängig (z.B. Gestationsalter, Gewicht, postnatales Lebensalter, Nierenfunktion, Ort der Infektion, lokale Gegebenheiten). In neonatologischen Abteilungen werden oft interne Leitlinien für die Dosierung und das Monitoring von Antibiotika verwendet. Aktuell ist es nicht möglich, anhand der Literatur ein allgemeingültiges Dosierungs- und Verabreichungsschema für Antibiotika herzuleiten. Die Tabellen 6-9 im Anhang berücksichtigen die aktuellen Publikationen zur Pharmakokinetik von Antibiotika bei

Früh- und Reifgeborenen; sie können als Unterstützung bei der Überprüfung abteilungsinterner Standards verwendet werden.

- **Empfehlung:** Bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit Infektionszeichen und positiver Blutkultur soll zur Vermeidung eines komplizierten Verlaufs (z.B. Osteomyelitis, Abszesse, Endokarditis) ein zentraler Venenkatheter zeitnah entfernt werden wenn
 - in einer Blutkultur *S. aureus*, gramnegative Enterobakterien oder Nonfermenter (z.B. *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) oder *Candida spp.* nachgewiesen wurden
 - in drei oder mehr konsekutiven Blutkulturen *Enterococcus spp.* oder Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS) nachgewiesen wurdeund die klinische Behandlungssituation die Entfernung (den Wechsel) des Gefäßkatheters zulässt (118).
- Katheter, Tuben oder Drainagen rechtfertigen alleine keine prophylaktische Antibiotikagabe (119, 120)

5.2 Dauer der Antibiotikatherapie

Empfehlung: Die kalkulierte Antibiotika-Therapie kann bei negativen Blutkulturen und negativen klinischen und laborchemischen Infektionszeichen nach 36- 48 Stunden beendet werden (68, 76, 107, 121).

Die folgenden Empfehlungen (Tabelle 4) gründen sich auf die klinischen Erfahrungen der Autoren und auf internationale Richtlinien (91, 107, 122).

Serielle Bestimmungen des CRP können Hinweis auf das Ansprechen der kalkulierten Antibiotikatherapie geben (37, 41). In einer randomisierten, geblindeten Studie mit Kulturpositiver Sepsis wurde bei Nachweis von *Staphylococcus aureus* eine 14-tägige und bei anderen Erregern eine 7-tägige Antibiotikatherapie empfohlen (123). Eine noch kürzere Dauer der Antibiotikatherapie wurde bei Sepsis durch CoNS propagiert (124). Aufgrund der geringen Fallzahlen und der unterschiedlichen Rahmenbedingungen dieser Studien kann aus diesen Ergebnissen keine generelle Empfehlung abgeleitet werden.

Die britische Leitlinie der National Initiative of Health and Care Excellence (68, 125) empfiehlt die Beendigung der Antibiotikatherapie nach 36 Stunden zu erwägen, wenn die Blutkultur negativ bleibt, der initiale Infektionsverdacht nicht stark war, keine klinischen Infektionszeichen (mehr) bestehen und das CRP nicht über den Referenzwert angestiegen ist (68, 125, 126). Die US-Amerikanischen Leitlinien empfehlen, über die Beendigung der Antibiotikatherapie nach 48 Stunden zu entscheiden (76, 107).

Tabelle 4: Dauer der Antibiotikatherapie

Nach: (37, 68, 91, 107, 110, 115, 122, 123, 127)

Klinische Konstellation	Therapiedauer
Meningitis mit Erregernachweis im Liquor	14 Tage (Streptokokken Gruppe B) 21 Tage oder länger (E. coli oder andere Gram-negative Erreger) länger bei Ventrikulitis, Hirnabszessen
Meningitis (erhöhte Granulozyten-Zahl) ohne Erregernachweis im Liquor mit positiver Blutkultur	10 Tage (Gram-positive Erreger) 14 Tage (Gram-negative Erreger)
Sepsis mit positiver Blutkultur	7-14 Tage in Abhängigkeit von Erreger, klinischem Zustand, Infektionsfokus und Laborwerten
Sepsis mit erhöhtem CRP, ohne Erregernachweis	Bis klinische Symptome negativ und CRP <10 mg/l, i.d.R. 5-10 Tage
Klinisch vermutete Sepsis ohne pathologische Laborwerte	Antibiotikatherapie beenden, wenn nach 36 -48 Stunden klinische Infektionszeichen negativ und Blut-, ggf. Liquorkultur negativ

Die Empfehlungen zur Dauer der Antibiotikatherapie bei gesicherter Infektion reflektieren überwiegend Expertenmeinungen mit geringer Evidenzgrundlage. Abweichungen von den Vorschlägen zu den Therapiedauern sind daher nicht als falsch zu bewerten. Die Therapie sollte bei verzögerter Besserung des klinischen Zustandes oder der Laborwerte oder bei Infektfokus (z.B. Abszess) individuell umgestellt oder verlängert werden.

Laboruntersuchungen nach Abschluss der antibiotischen Therapie sind nicht erforderlich (68).

5.3 Rationale Antibiotika-Anwendung (Antibiotic Stewardship)

Antibiotic-Stewardship-Programme können helfen, durch rationale Therapiestrategien Behandlungsergebnisse zu verbessern sowie den inadäquaten Einsatz von Antibiotika zu reduzieren (AWMF-Leitlinie 092/001). Sie sollten daher auch in der Neonatologie umgesetzt werden. Inhalte sind die Festlegung der Auswahl einer empirischen Antibiotikatherapie nach Surveillanceisolaten, Dosierung und Therapiedauer, die Vermeidung eines unnötigen Antibiotikaeinsatzes (Cave: Kolonisation) und bestimmter Antibiotikagruppen, die Deeskalation und der Einsatz von Antibiotika mit schmalen Wirkspektrum bei Vorliegen der Kulturergebnisse und des Resistogramms sowie der Abbruch der Antibiotikatherapie bei nicht bestätigtem Infektionsverdacht (114, 128).

5.4 Adjuvante Sepsistherapie

Die adjuvante Sepsistherapie zielt darauf ab, die Organperfusion zu erhalten, die Inflammation zu kontrollieren und dadurch Folgeschäden zu reduzieren.

Pentoxifyllin

Pentoxifyllin, ein Xanthinderivat und Phosphodiesterasehemmer mit immunomodulatorischen und positiven rheologischen Eigenschaften, wird als Adjuvans zur Therapie der Sepsis beim Frühgeborenen diskutiert (129, 130). In sechs Studien mit insgesamt 416 Patienten zeigte sich unter Gabe von Pentoxifyllin in Kombination mit Antibiotika eine verringerte kombinierte Mortalität (RR 0,57; 95 % CI 0,35 – 0,93, NNTB 13, 95 % CI 7 – 100) (131). Allerdings muss die Evidenz aufgrund der heterogenen Studienqualität als niedrig bezeichnet werden (131). In

einer anderen Studie (132) war die Mortalität und Kurzzeitmorbidity unbeeinflusst, jedoch sanken unter Pentoxifyllin die Inzidenzen von DIC und Thrombozytopenie sowie die Gesamtdosis verabreichter Katecholamine im Vergleich zur Placebogruppe. Die in den Studien verwendete Dosierung betrug 5mg/kg/h als Infusion über 6h an 5-6 konsekutiven Tagen. Die derzeitige Datenlage lässt noch keine abschließende Beurteilung der Pentoxifyllin-Therapie bei Frühgeborenen mit LOS zu (131).

Weitere adjuvante Therapieansätze

Die Gabe von GM-CSF, G-CSF (133) sowie intravenösem Immunglobulin (134, 135) haben sich in großen Studien als wirkungslos in der adjuvanten Behandlung der LOS bei Frühgeborenen erwiesen (114).

6. Infektionsprävention

Prophylaxe der Infektion durch Gruppe B-Streptokokken

Zur Prophylaxe von Infektionen durch Streptokokken der Gruppe B gibt es durch Studien gut abgesicherte Empfehlungen (2, 61).

Hygienemaßnahmen und Infektions-surveillance zur Prävention von LOS

Empfehlungen zur Krankenhaussurveillance sowie zur Krankenhaushygiene und Infektionsprävention in der Neonatologie werden von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) am Robert Koch Institut herausgegeben (84).

Prävention der LOS durch Laktoferrin

Laktoferrin ist ein in der Muttermilch enthaltenes Glykoprotein mit immunmodulatorischen Eigenschaften. He et al. kamen in einem systematischen Review der bis dahin veröffentlichten randomisierten Studien mit insgesamt 1.834 Patienten zum Ergebnis, dass die orale Gabe von Laktoferrin eine signifikante Reduktion der Kultur-positiven LOS, der NEC und der Mortalität durch Infektionen bewirkte (136). Allerdings waren die in diesem Review eingeschlossenen Studien u.a. hinsichtlich der Inzidenz der Pilzsepsis sehr heterogen. In der nach dem Review von He et al. veröffentlichten ELFIN Studie mit 2.203 Patienten hatte die Gabe von bovinem Laktoferrin keinen Einfluss auf das Risiko der LOS (RR 0,95; 95%CI 0,86-1,04; p=0,233) (137, 138). Somit kann nach aktuellem Stand die routinemäßige prophylaktische Gabe von bovinem Laktoferrin bei Frühgeborenen nicht empfohlen werden. Unabhängig von der Wirkung des oralen Laktoferrins wird das Stillen auch im Hinblick auf eine Reduktion der Infektionsrate empfohlen.

Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei Früh- und Neugeborenen

Bei aseptischen Operationen wie einer Ductus-botalli-Ligatur oder einer Herniotomie kann eine perioperative Antibiotikaprophylaxe angewendet werden. Zur Anwendung kommen u.a. Staphylokokken-wirksame Cefalosporine (z.B. Cefuroxim) oder Penicilline (z.B. Flucloxacillin), beispielsweise als Einmalgabe 60 Minuten vor Operationsbeginn. Aktuell sind keine Studien bekannt, in denen Nutzen und Risiken der perioperativen Antibiotikaprophylaxe bei Früh- und Neugeborenen untersucht wurden oder die einen Vorteil einer bestimmten Wirkstoffgruppe belegen. Von der prophylaktischen Gabe von Reserveantibiotika bei Patienten, die mit multiresistenten Erregern besiedelt sind, raten die Autoren der Leitlinie ab.

Weitere präventive Therapieansätze

Die prophylaktische Gabe von intravenösen Immunglobulinen führt zwar bei Kindern < 37 SSW und/ oder <2500g Geburtsgewicht zu einer Reduktion der Sepsis um 3 % und einer Reduktion von schwerwiegenden Infektionen um 4 %, hat jedoch keinen Einfluss auf das klinische Outcome (139). Die Gabe von G-CSF oder GM-CSF zur Infektionsprophylaxe bei Neugeborenen wird angesichts der vorhandenen Studien nicht empfohlen (133).

7. Referenzen

1. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):523-8.
2. AWMF. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k-Leitlinie 024-020 "Prophylaxe der Neugeborenen-sepsis - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B" 2016 [updated 2016/03/09. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-020.html>.
3. Schwab F, Zibell R, Piening B, Geffers C, Gastmeier P. Mortality due to bloodstream infections and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(3):235-40.
4. RKI. Robert Koch-Institut. Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). 7 ed: NRZ Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen; 2011.
5. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control*. 1988;16(3):128-40.
6. NRZ. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) [updated 2015/04/16. Available from: <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/>.
7. Ussat M, Vogtmann C, Gebauer C, Pulzer F, Thome U, Knupfer M. The role of elevated central-peripheral temperature difference in early detection of late-onset sepsis in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2015;91(12):677-81.
8. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):864-74.
9. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(11):937-41.
10. Wynn JL, Hansen NI, Das A, Cotten CM, Goldberg RN, Sanchez PJ, et al. Early sepsis does not increase the risk of late sepsis in very low birth weight neonates. *J Pediatr*. 2013;162(5):942-8.e1-3.
11. NRZ. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. NEO-KISS (Surveillance System nosokomialer Infektionen für Frühgeborene auf Intensivstationen) [updated 2015/04/16. Available from: <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/neo-kiss/>.
12. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1155-63.
13. Didier C, Streicher MP, Chognot D, Campagni R, Schnebelen A, Messer J, et al. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4):681-7.
14. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Jr., Smith PB, 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.
15. Zaidi AK, Knaut AL, Mirrett S, Reller LB. Value of routine anaerobic blood cultures for pediatric patients. *J Pediatr*. 1995;127(2):263-8.
16. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-26.
17. Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(4):201-13.
18. Geffers C, Haller S, Heller G, Gortner L, Göpel W, Bühner C. Nosokomiale Infektionen bei Neugeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2014;162(5):385-93.
19. Härtel C, Faust K, Avenarius S, Bohnhorst B, Emeis M, Gebauer C, 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.
20. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang MC, et al. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics*. 2014;133(2):e322-9.
21. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):F257-63.

22. van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BW. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(2):124-9.
23. Su H, Chang SS, Han CM, Wu KY, Li MC, Huang CY, et al. Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis—a systemic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2014;34(4):268-74.
24. Kerste M, Corver J, Sonneveld MC, van Brakel M, van der Linden PD, BA MB-L, et al. Application of sepsis calculator in newborns with suspected infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(23):3860-5.
25. Siriwachirachai T, Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(11):Cd007772.
26. Hutton EK, Thorpe J. Consequences of meconium stained amniotic fluid: what does the evidence tell us? *Early Hum Dev.* 2014;90(7):333-9.
27. Modi N, Dore CJ, Saraswatula A, Richards M, Bamford KB, Coello R, et al. A case definition for national and international neonatal bloodstream infection surveillance. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(1):F8-12.
28. Edwards MS, Baker CJ, Kaplan SL, Weisman LE, Armsby C. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants.: UpToDate; 2016 [Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants>].
29. Fairchild KD. Predictive monitoring for early detection of sepsis in neonatal ICU patients. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(2):172-9.
30. Sullivan BA, Grice SM, Lake DE, Moorman JR, Fairchild KD. Infection and other clinical correlates of abnormal heart rate characteristics in preterm infants. *J Pediatr.* 2014;164(4):775-80.
31. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(8):666-71.
32. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics.* 1999;104(3 Pt 1):447-53.
33. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants. *Acta Paediatr.* 2001;90(9):1025-32.
34. Franz AR, Bauer K, Schalk A, Garland SM, Bowman ED, Rex K, et al. Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2004;114(1):1-8.
35. Franz AR, Sieber S, Pohlandt F, Kron M, Steinbach G. Whole blood interleukin 8 and plasma interleukin 8 levels in newborn infants with suspected bacterial infection. *Acta Paediatr.* 2004;93(5):648-53.
36. Mathers NJ, Pohlandt F. Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr.* 1987;146(2):147-51.
37. Ehl S, Gering B, Bartmann P, Hogel J, Pohlandt F. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics.* 1997;99(2):216-21.
38. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics.* 1998;102(4):E41.
39. Philip AG, Mills PC. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics.* 2000;106(1):E4.
40. Laborada G, Rego M, Jain A, Guliano M, Stavola J, Ballabh P, et al. Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis. *Am J Perinatol.* 2003;20(8):491-501.
41. Pourcyrus M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics.* 1993;92(3):431-5.
42. Orlikowsky TW, Neunhoeffler F, Goelz R, Eichner M, Henkel C, Zwirner M, et al. Evaluation of IL-8-concentrations in plasma and lysed EDTA-blood in healthy neonates and those with suspected early onset bacterial infection. *Pediatr Res.* 2004;56(5):804-9.

43. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics*. 1994;93(1):54-8.
44. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr*. 1996;129(4):574-80.
45. Berner R, Niemeyer CM, Leititis JU, Funke A, Schwab C, Rau U, et al. Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1beta, IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis. *Pediatr Res*. 1998;44(4):469-77.
46. Kuster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet*. 1998;352(9136):1271-7.
47. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants \geq 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 1):256-63.
48. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem*. 2003;49(1):60-8.
49. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics*. 1980;65(5):1036-41.
50. Russell GA, Smyth A, Cooke RW. Receiver operating characteristic curves for comparison of serial neutrophil band forms and C reactive protein in neonates at risk of infection. *Arch Dis Child*. 1992;67(7 Spec No):808-12.
51. Doellner H, Arntzen KJ, Haereid PE, Aag S, Austgulen R. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J Pediatr*. 1998;132(2):295-9.
52. Forestier F, Daffos F, Catherine N, Renard M, Andreux JP. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood*. 1991;77(11):2360-3.
53. Walka MM, Sonntag J, Kage A, Dudenhausen JW, Obladen M. Complete blood counts from umbilical cords of healthy term newborns by two automated cytometers. *Acta Haematol*. 1998;100(4):167-73.
54. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev*. 2008;29(1):12-23.
55. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sanchez PJ, Risser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. *Pediatrics*. 1994;94(1):76-82.
56. van der Meer W, van Gelder W, de Keijzer R, Willems H. Does the band cell survive the 21st century? *Eur J Haematol*. 2006;76(3):251-4.
57. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010;126(5):903-9.
58. Kiser C, Nawab U, McKenna K, Aghai ZH. Role of guidelines on length of therapy in chorioamnionitis and neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2014;133(6):992-8.
59. Newman TB, Draper D, Puopolo KM, Wi S, Escobar GJ. Combining immature and total neutrophil counts to predict early onset sepsis in term and late preterm newborns: use of the I/T2. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(8):798-802.
60. Jackson GL, Engle WD, Sendelbach DM, Vedro DA, Josey S, Vinson J, et al. Are complete blood cell counts useful in the evaluation of asymptomatic neonates exposed to suspected chorioamnionitis? *Pediatrics*. 2004;113(5):1173-80.
61. Marchini G, Berggren V, Djilali-Merzoug R, Hansson LO. The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus-newborn infant. *Acta Paediatr*. 2000;89(9):1082-6.
62. Sola MC, Del Vecchio A, Rimsza LM. Evaluation and treatment of thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2000;27(3):655-79.
63. Stocker M, Fontana M, El Helou S, Wegscheider K, Berger TM. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology*. 2010;97(2):165-74.
64. Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Wine E, Muise A, et al. Low levels of procalcitonin during episodes of necrotizing enterocolitis. *Dig Dis Sci*. 2007;52(11):2972-6.
65. Arnon S, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfin T. Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis. *J Perinatol*. 2007;27(5):297-302.

66. Schelonka RL, Maheshwari A, Carlo WA, Taylor S, Hansen NI, Schendel DE, et al. T cell cytokines and the risk of blood stream infection in extremely low birth weight infants. *Cytokine*. 2011;53(2):249-55.
67. Koch L, Fritzsching B, Frommhold D, Poeschl J. Lipopolysaccharide-induced expression of Th1/Th2 cytokines in whole neonatal cord and adult blood: role of nuclear factor-kappa B and p38 MAPK. *Neonatology*. 2011;99(2):140-5.
68. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection. London: RCOG Press; 2012.
69. Dien Bard J, McElvania TeKippe E. Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. *J Clin Microbiol*. 2016;54(6):1418-24.
70. Guerti K, Devos H, Ieven MM, Mahieu LM. Time to positivity of neonatal blood cultures: fast and furious? *J Med Microbiol*. 2011;60(Pt 4):446-53.
71. Hurst MK, Yoder BA. Detection of bacteremia in young infants: is 48 hours adequate? *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14(8):711-3.
72. Jardine L, Davies MW, Faoagali J. Incubation time required for neonatal blood cultures to become positive. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(12):797-802.
73. Vamsi SR, Bhat RY, Lewis LE, Vandana KE. Time to positivity of blood cultures in neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(2):212-4.
74. Kumar Y, Qunibi M, Neal TJ, Yoxall CW. Time to positivity of neonatal blood cultures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85(3):F182-6.
75. Sarkar SS, Bhagat I, Bhatt-Mehta V, Sarkar S. Does maternal intrapartum antibiotic treatment prolong the incubation time required for blood cultures to become positive for infants with early-onset sepsis? *Am J Perinatol*. 2015;32(4):357-62.
76. Polin RA, Watterberg K, Benitz W, Eichenwald E. The conundrum of early-onset sepsis. *Pediatrics*. 2014;133(6):1122-3.
77. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr*. 1996;129(2):275-8.
78. KRINKO. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen : Hinweise zur Blutkulturdiagnostik. Informativer Anhang 1 zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017;60(2):216-30.
79. Shoji K, Komuro H, Watanabe Y, Miyairi I. The utility of an anaerobic blood culture in detecting facultative anaerobic bacteremia in children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76(4):409-12.
80. Yaacobi N, Bar-Meir M, Shchors I, Bromiker R. A prospective controlled trial of the optimal volume for neonatal blood cultures. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(4):351-4.
81. Patel SJ, Saiman L, Duchon JM, Evans D, Ferng YH, Larson E. Development of an antimicrobial stewardship intervention using a model of actionable feedback. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012;2012:150367.
82. Dunne WM, Jr., Tillman J, Havens PL. Assessing the need for anaerobic medium for the recovery of clinically significant blood culture isolates in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(3):203-6.
83. Lau YL, Hey E. Sensitivity and specificity of daily tracheal aspirate cultures in predicting organisms causing bacteremia in ventilated neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10(4):290-4.
84. KRINKO. Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. Robert Koch-Institut, *Infektionskrankheiten / Erreger*; 2013.
85. Strenger V, Gschliesser T, Grisold A, Zarfel G, Feierl G, Masoud L, et al. Orally administered colistin leads to colistin-resistant intestinal flora and fails to prevent faecal colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria in hospitalised newborns. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(1):67-9.
86. Downey LC, Benjamin DK, Jr., Clark RH, Watt KM, Hornik CP, Laughon MM, et al. Urinary tract infection concordance with positive blood and cerebrospinal fluid cultures in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2013;33(4):302-6.
87. Eldadah M, Frenkel LD, Hiatt IM, Hegyi T. Evaluation of routine lumbar punctures in newborn infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6(3):243-6.

88. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics*. 2006;117(4):1094-100.
89. Smith PB, Cotten CM, Garges HP, Tiffany KF, Lenfestey RW, Moody MA, et al. A comparison of neonatal Gram-negative rod and Gram-positive cocci meningitis. *J Perinatol*. 2006;26(2):111-4.
90. Smith PB, Garges HP, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH, Benjamin DK, Jr. Meningitis in preterm neonates: importance of cerebrospinal fluid parameters. *Am J Perinatol*. 2008;25(7):421-6.
91. Edwards MS, Baker CJ, Kaplan SL, Weisman LE, Armsby C. Bacterial meningitis in the neonate: Clinical features and diagnosis.: UpToDate; 2016 [Available from: <http://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-the-neonate-clinical-features-and-diagnosis>].
92. Malbon K, Mohan R, Nicholl R. Should a neonate with possible late onset infection always have a lumbar puncture? *Arch Dis Child*. 2006;91(1):75-6.
93. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):29-45, vii-viii.
94. Kaul V, Harish R, Ganjoo S, Mahajan B, Raina SK, Koul D. Importance of obtaining lumbar puncture in neonates with late onset septicemia a hospital based observational study from north-west India. *J Clin Neonatol*. 2013;2(2):83-7.
95. Visser VE, Hall RT. Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr*. 1980;96(6):1063-7.
96. Hendricks-Munoz KD, Shapiro DL. The role of the lumbar puncture in the admission sepsis evaluation of the premature infant. *J Perinatol*. 1990;10(1):60-4.
97. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004;113(5):1181-6.
98. Flidel-Rimon O, Leibovitz E, Eventov Friedman S, Juster-Reicher A, Shinwell ES. Is lumbar puncture (LP) required in every workup for suspected late-onset sepsis in neonates? *Acta Paediatr*. 2011;100(2):303-4.
99. Greenberg RG, Benjamin DK, Jr., Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, Cotten CM, Laughon M, et al. Repeat lumbar punctures in infants with meningitis in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2011;31(6):425-9.
100. Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(3):F173-8.
101. Guilbert J, Levy C, Cohen R, Delacourt C, Renolleau S, Flamant C. Late and ultra late onset *Streptococcus B* meningitis: clinical and bacteriological data over 6 years in France. *Acta Paediatr*. 2010;99(1):47-51.
102. Bedford H, de Louvois J, Halket S, Peckham C, Hurley R, Harvey D. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. *BMJ*. 2001;323(7312):533-6.
103. Brook I. Spectrum and treatment of anaerobic infections. *J Infect Chemother*. 2016;22(1):1-13.
104. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet*. 2000;355(9208):973-8.
105. Le J, Nguyen T, Okamoto M, McKamy S, Lieberman JM. Impact of empiric antibiotic use on development of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase bacteria in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):314-8.
106. Manzoni P, Farina D, Leonessa M, d'Oulx EA, Galletto P, Mostert M, et al. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics*. 2006;118(6):2359-64.
107. Polin RA. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-15.
108. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics*. 2006;117(1):67-74.
109. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1):F4-8.
110. Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol*. 2013;30(2):131-41.

111. Pfeifer Y. ESBL und AmpC: beta-Laktamasen als seine Hauptursache der Cephalosporin-Resistenz bei Enterobakterien. *Epidemiologisches Bulletin*. 2007;28:247-50.
112. Friedman S, Shah V, Ohlsson A, Matlow AG. Neonatal escherichia coli infections: concerns regarding resistance to current therapy. *Acta Paediatr*. 2000;89(6):686-9.
113. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):367-89.
114. Müller A, Berner R, Bartmann P. Nosokomiale Sepsis bei sehr kleinen Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2014;162(5):411-9.
115. DGPI. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. DGPI Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 6th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
116. Yamada T, Kubota T, Nakamura M, Ochiai M, Yonezawa M, Yano T, et al. Evaluation of teicoplanin concentrations and safety analysis in neonates. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(5):458-62.
117. Gausepohl HJ, Pöschl J. Leitfaden Neonatologie 2013. Heidelberg: Academic Press; 2013.
118. Benjamin DK, Jr., Miller W, Garges H, Benjamin DK, McKinney RE, Jr., Cotton M, et al. Bacteremia, central catheters, and neonates: when to pull the line. *Pediatrics*. 2001;107(6):1272-6.
119. Jardine LA, Inglis GD, Davies MW. Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):Cd006179.
120. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011;39(4 Suppl 1):S1-34.
121. Biondi EA, Mischler M, Jerardi KE, Statile AM, French J, Evans R, et al. Blood culture time to positivity in febrile infants with bacteremia. *JAMA Pediatr*. 2014;168(9):844-9.
122. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):21-47.
123. Chowdhary G, Dutta S, Narang A. Randomized controlled trial of 7-Day vs. 14-Day antibiotics for neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2006;52(6):427-32.
124. Hemels MA, van den Hoogen A, Verboon-Macielek MA, Fleer A, Krediet TG. Shortening the antibiotic course for the treatment of neonatal coagulase-negative staphylococcal sepsis: fine with three days? *Neonatology*. 2012;101(2):101-5.
125. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Antibiotics for Neonatal Infection. London: RCOG Press; 2014.
126. Mukherjee A, Davidson L, Anguava L, Duffy DA, Kennea N. NICE neonatal early onset sepsis guidance: greater consistency, but more investigations, and greater length of stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):F248-9.
127. Palazzi DL, Klein JO, Baker CJ. Chapter 6 - Bacterial Sepsis and Meningitis. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2006. p. 247-95.
128. Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, Delamora P, Larson E, Zaoutis T, et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(12):1047-51.
129. Lauterbach R, Zembala M. Pentoxifylline reduces plasma tumour necrosis factor-alpha concentration in premature infants with sepsis. *Eur J Pediatr*. 1996;155(5):404-9.
130. Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, Ksycinski W, Helwich E, Zembala M. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebo-controlled, double-blind trial. *Crit Care Med*. 1999;27(4):807-14.
131. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(3):Cd004205.
132. Shabaan AE, Nasef N, Shouman B, Nour I, Mesbah A, Abdel-Hady H. Pentoxifylline therapy for late-onset sepsis in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(6):e143-8.
133. Carr R, Modi N, Dore C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):Cd003066.
134. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(3):Cd001239.

135. Brocklehurst P, Farrell B, King A, Juszcak E, Darlow B, Haque K, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1201-11.
136. He Y, Cao L, Yu J. Prophylactic lactoferrin for preventing late-onset sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e11976.
137. Enteral lactoferrin supplementation for very preterm infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 [epub ahead of print].
138. Griffiths J, Jenkins P, Vargova M, Bowler U, Juszcak E, King A, et al. Enteral lactoferrin to prevent infection for very preterm infants: the ELFIN RCT. *Health Technol Assess*. 2018;22(74):1-60.
139. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(7):Cd000361.
140. Hübler A, Hummler H. Medikamentenverzeichnis. In: Jorch G, Hübler A, editors. *Neonatologie*. 1st ed. Stuttgart: Thieme Verlagsgruppe; 2010.
141. Pineda LC, Watt KM. New antibiotic dosing in infants. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):167-76, ix-x.
142. Young TE, Mangum B. *Neofax 2009*. 22nd ed: PDR Network, LLC; 2009.
143. Reynolds LF, Mailman TL, McMillan DD. Gentamicin in neonates at risk for sepsis - peak serum concentrations are not necessary. *Paediatr Child Health*. 2012;17(6):310-2.
144. Tan WH, Brown N, Kelsall AW, McClure RJ. Dose regimen for vancomycin not needing serum peak levels? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87(3):F214-6.

Korrespondenzadresse des federführenden Autors:

Prof. Dr. med. Michael Zemlin
Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
D-66421 Homburg
Tel +49-6841-1628301
Fax +49-6841-1628310
E-Mail michael.zemlin@uks.eu

8. Anhang

Tabelle 5 Erregerspektrum der Early onset Sepsis und Late onset Sepsis bei Frühgeborenen mit Geburtsgewicht < 1.500 g (German Neonatal Network, GNN 2009-2015; n= 12.894)

Pathogen	Early-onset Sepsis [%] n=129	Late-onset Sepsis [%] n=1.413
Gruppe-B-Streptokokken	14,6	3,2
andere Streptokokken	3,1	0,1
S. pneumoniae	0,8	0
E. coli	28,5	5,5
E. coli-MRGN*	7,7	1,3
S. aureus	5,4	13,3
MRSA**	0	0,9
Koagulase-negative Staphylokokken	24,7	66,1
Enterokokkus spp.	12,3	5,4
Vancomycin-resistente Enterokokken	0	1,1
Klebsiella spp.	1,5	4,8
Klebsiella-MRGN	1,5	0,8
Enterobacter spp.	4,6	5,7
Serratia spp.	0	0,7
Proteus spp.	0	0,1
Pseudomonas spp.	0,8	0,9
Listeria	3,1	0
Candida	5,4	2,7
Andere	0	1,9

*MRGN: Multiresistente Gram-negative Bakterien

**MRSA: Meticillin-resistenter Staphylokokkus aureus

Tabelle 6: Dosierung häufig verwendeter Antibiotika
(nach: (117, 140-142))

Medikament	Einzeldosis (ED)	Dosisintervall	Bemerkungen
Amoxicillin+ Clavulansäure	15 mg/kg i.v. oder p.o.	12h	Dosis bezogen auf Amoxicillin
Ampicillin + Sulbactam	25 mg/kg i.v.	12h	Dosis bezogen auf Ampicillin
Ampicillin	25-50 mg/kg i.v.	s. Tab. 7	Bei Meningitis: 200 mg/kg in 3 ED
Cefotaxim	50 mg/kg i.v.	s. Tab. 7	Bei Meningitis 200 mg/kg in 3-4 ED
Ceftazidim	30 mg/kg i.v.	s. Tab. 7	
Clindamycin	5-7,5 mg/kg i.v.	s. Tab. 7	
Flucloxacillin	33-50 mg/kg i.v.	8h	
Gentamicin	s. Tab. 8	s. Tab. 8	Infusion über 1 h Talspiegel vor 2. oder 3. Gabe Ziel: < 2 mg/l, Spitzenspiegel nach 1 h: 5-12 mg/l *
Meropenem	20-30 mg/kg i.v.	8-12h	Bei Meningitis: 120 mg in 3 ED
Metronidazol	Start: 15 mg/kg i.v. oder p.o. Erhaltungsdosis 7,5 mg/kg i.v.	Erhaltungsdosis <29 SSW, < 28d: 48 h, > 28d: 24h. 30-36 SSW, < 14d: 24h, > 14d: 12h. 37-44 SSW, < 7d: 24h, > 7d: 12h. ≥ 45 SSW: 8h	Infusion über 1h
Penicillin G	Bakteriämie: 25- 50.000 I.E./kg i.v. Meningitis 75- 100.000 I.E./kg i.v.	s. Tab. 7	Bei Meningitis: bis 500.000 I.E./kg/d in 4 ED
Piperacillin	50-100 mg/kg i.v.	s. Tab. 7	
Piperacillin/Tazobactam	50-100 mg/kg i.v.	s. Tab. 7	
Teicoplanin	Startdosis RG: 2x10 mg/kg/d FG > 1500g: 1x10 mg/kg/d i.v. FG < 1500g: 1x8 mg/kg/d	Erhaltungsdosis RG und FG > 1500g: 1x10 mg/kg/d FG 1000-1500g: 1x8 mg/kg/d FG<1000g: 1x6 mg/kg/d	Talspiegel vor der 3. oder 4. Gabe 10-20 mg/l
Tobramycin	s. Tab. 8	s. Tab. 8	
Vancomycin	Bakteriämie: 10 mg/kg i.v. Meningitis: 15 mg/kg i.v.	s. Tab. 9	Infusion über 1h. Talspiegel Ziel: 5-10 mg/l, Spitzenspiegel nach 1h: 30-40 mg/l*

Die Kontrolle des Talspiegels wird generell empfohlen, der Nutzen des Spitzenspiegels (1-2 Stunden nach Gabe) ist bei Gentamicin (143) und Vancomycin (144) umstritten. Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die Spiegelkontrolle vor der 2. Gabe erfolgen. RG= Reifgeborene, FG= Frühgeborene.

Tabelle 7: Dosisintervalle von Antibiotika bei Früh- und Neugeborenen

(nach: (140, 142))

Postmenstruelles Alter (SSW)	Postnatales Alter (Tage)	Dosisintervall (Stunden)
≤ 29	≤ 28	12
	> 28	8
30-36	≤ 14	12
	> 14	8
37-44	≤ 7	12
	> 7	8
≥ 45	Jedes	6

Diese Empfehlung bezieht sich auf Ampicillin, Aztreonam, Cefazolin, Cefotaxim, Ceftazidim, Clindamycin, Oxacillin, Penicillin G, Piperacillin und Piperacillin-Tazobactam.

Tabelle 8: Dosierungsempfehlung für Gentamicin und Tobramycin

(nach: (140, 142))

Postmenstruelles Alter (SSW)	Postnatales Alter (Tage)	Dosis (mg/kg)	Dosisintervall (Stunden)
≤ 29	≤ 7	5	48
	8-28	4	36
	> 28	4	24
30-34	≤ 7	4,5	24
	> 7	4	24
≥ 35	Jedes	4	24

Tabelle 9: Dosisintervalle für Vancomycin

(nach: (140, 142))

Dosis: siehe Tabelle 6

Postmenstruelles Alter (SSW)	Postnatales Alter (Tage)	Dosisintervall (Stunden)
≤ 29	≤ 14	18
	> 14	12
30-36	≤ 14	12
	> 14	8
37-44	≤ 7	12
	> 7	8
≥ 45	Jedes	6