

Aus dem Institut für Krankenhaushygiene und Infektiologie
(Prof. Dr. med. S. Scheithauer)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Vorhersage von Infektionen auf einer
neonatologischen Intensivstation anhand
des mikrobiellen
Kolonisations screenings**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Maren Christina Hautkappe

aus

Oberhausen

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuerin: Prof. Dr. med. S. Scheithauer

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. M. Sigler

Prüfungskommission

Referentin: Prof. Dr. med. S. Scheithauer

Ko-Referent: Prof. Dr. med. M. Sigler

Drittreferentin: Prof. Dr. med. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 12.06.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Vorhersage von Infektionen auf einer neonatologischen Intensivstation anhand des mikrobiellen Kolonisationscreenings" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung	1
1.1 Definitionen	2
1.2 Hintergrund.....	3
1.2.1 Nosokomiale Ausbruchsgeschehen auf neonatologischen Intensivstationen	3
1.2.2 Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut zur Prävention neonataler Infektionen.....	4
1.2.3 Erreger mit besonderer Relevanz für neonatologische Patienten	6
1.2.4 Kolonisation mit Erregern mit besonderer Relevanz in der Neonatologie	9
1.2.5 Infektionen durch Erreger mit besonderer Relevanz in der Neonatologie	10
1.2.6 Standards der antiinfektiven Therapie	11
1.3 Infektionsprädiktion.....	13
1.4 Impact des Neonatologie-Screenings auf Infektionsprädiktion/Senkung von Transmission	14
1.5 Zielsetzung der wissenschaftlichen Untersuchung	15
2 Patienten und Methoden	16
2.1 Studienpopulation	16
2.2 Datenerfassung	16
2.2.1 Patientenstammdaten.....	17
2.2.2 Daten zum stationären Aufenthalt	18
2.2.3 Erfassung von Antiinfektiva-Episoden	18
2.2.4 Mikrobiologische Befunde.....	20
2.3 Räumliche Gegebenheiten der universitären neonatalen Intensiv- und Überwachungs-Station.....	21
2.4 Statistik.....	22
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Datenanalyse	24
3.1.1 Patientenstammdaten.....	24
3.1.2 Häufigkeit der stationären Aufenthalte und Liegezeiten.....	30
3.1.3 Antiinfektiva-Episoden	31
3.1.4 Untersuchungsergebnisse und Umsetzung des mikrobiellen Kolonisationscreening	39
3.1.5 Erregernachweise im mikrobiellen Kolonisationscreening mit besonderer Relevanz für neonatologische Patienten	44
3.1.6 Erregernachweise in Blutkulturen.....	51
3.2 Räumliche Situation bei Nachweis von Erregern mit speziellen und/oder multiplen Resistenzen	53

3.3	Darstellung des Zusammenhangs zwischen Antiinfektiva-Episoden und mikrobiellen Kolonisationsscreening-Ergebnissen	53
3.3.1	Entwicklung einer Infektion mit einem im mikrobiellen Kolonisationsscreening nachgewiesenen Erreger	55
3.4	Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert.....	61
4	Diskussion.....	65
4.1	Antiinfektiva-Episoden	65
4.2	Untersuchungsergebnisse und Umsetzung des mikrobiellen Kolonisationsscreening	66
4.3	Erregernachweise im mikrobiellen Kolonisationsscreening mit besonderer Relevanz für neonatologische Patienten	67
4.4	Blutkulturen.....	69
4.5	Infektionsprädiktion.....	69
4.6	Schlussfolgerung.....	73
4.7	Limitationen der Studie	74
5	Zusammenfassung.....	76
6	Anhang	78
7	Literaturverzeichnis	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Raumplan der kombinierten neonatologisch-pädiatrischen Intensivstation	21
Abbildung 2: Raumplan der neonatologischen Überwachungsstation.....	21
Abbildung 3: Ausgangslage der Bettenbelegung bei multiresistenten Erregernachweisen	22
Abbildung 4: Mögliche Konsequenz der Bettenbelegung bei multiresistenten Erregernachweisen.....	22
Abbildung 5: Anzahl der Devices pro Patienten.....	28
Abbildung 6: Anzahl der Antiinfektiva-Episoden	31
Abbildung 7: Weitere Antiinfektiva-Episoden und Diagnosen.....	34
Abbildung 8: Durchschnittliche Dauer der ersten Antiinfektiva-Therapie	35
Abbildung 9: Durchschnittliche Dauer weiterer Antiinfektiva-Therapien	36
Abbildung 10: Entwicklung der Positivrate des mikrobiellen Kolonisationsscreenings.....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NEO-KISS-Definitionen der primären Sepsis	3
Tabelle 2: Antiinfektive Therapie in der Neonatalperiode nach SOP der UMG.....	11
Tabelle 3: Antiinfektive Therapie für Säuglinge nach SOP der UMG	12
Tabelle 4: Stufentherapie für bakterielle neonatale Infektionen nach SOP der UMG	12
Tabelle 5: Antiinfektive Therapie bei bekanntem Erreger	13
Tabelle 6: Patientenstammdaten	17
Tabelle 7: Maternale MRGN- und MRSA-Risikofaktoren.....	18
Tabelle 8: Daten zum stationären Aufenthalt.....	18
Tabelle 9: Antiinfektiva-Episoden.....	19
Tabelle 10: Mikrobiologische Befunde.....	20
Tabelle 11: Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädikativem Wert.....	23
Tabelle 12: Geburtsgewicht	24
Tabelle 13: Geschlecht, Geburtsort und Geschwister.....	25
Tabelle 14: Schwangerschaftsdauer	25
Tabelle 15: Geburtsgewicht bezogen auf die Geburtsreife.....	26
Tabelle 16: Durchschnittliche Apgar-Score-Werte	26
Tabelle 17: Ernährungsformen.....	27
Tabelle 18: Häufig verwendete Devices.....	29
Tabelle 19: Seltener verwendete Devices.....	29
Tabelle 20: Anzahl stationärer Aufenthalte auf der Neonatalen Intensive Care Unit.....	30
Tabelle 21: Durchschnittliche Liegezeit (in Tagen \pm SD) auf der Neonatalen Intensiv Care Unit.....	31
Tabelle 22: Zeitpunkt und Diagnosen erster Antiinfektiva-Episoden.....	33
Tabelle 23: Antiinfektiva erster Antiinfektiva-Episoden.....	37
Tabelle 24: Antiinfektiva weiterer Antiinfektiva-Episoden	37
Tabelle 25: Mit Antiinfektiva-Episoden assoziierte Parameter	38
Tabelle 26: Anzahl und Ergebnisse mikrobieller Kolonisationsscreenings für das Jahr 2012: häufige Lokalisationen.....	40
Tabelle 27: Anzahl und Ergebnisse mikrobieller Kolonisationsscreenings für das Jahr 2012: seltene Lokalisationen	41
Tabelle 28: Anzahl und Ergebnisse des ersten mikrobiellen Kolonisationsscreenings.....	42
Tabelle 29: Zeitpunkt des ersten mikrobiellen Kolonisationsscreenings	43
Tabelle 30: Häufigkeit des mikrobiellen Kolonisationsscreenings während der einzelnen stationären Aufenthalte.....	43
Tabelle 31: Anzahl der Erregernachweise im mikrobiellen Kolonisationsscreening unter Berücksichtigung des Abstrichortes.....	45
Tabelle 32: Anzahl multiresistenter Erreger im mikrobiellen Kolonisationsscreening unter Berücksichtigung des Abstrichortes.....	46
Tabelle 33: Anzahl kolonisierter Patienten mit den jeweiligen Erregern sowie deren Resistenzen.....	47
Tabelle 34: Anzahl entnommener Blutkulturen	52
Tabelle 35: Anzahl der Erregernachweise in Blutkulturen.....	52
Tabelle 36: Zusammenhang von Antiinfektiva-Episoden und mikrobiellem Kolonisationsscreening	54

Tabelle 37: Zusammenhang von Antiinfektiva-Episoden sowie positiven und negativen mikrobiellen Kolonisationsscreeningergebnissen	54
Tabelle 38: Zusammenhang von Antiinfektiva-Episoden und mikrobiellem Kolonisationsscreening während der einzelnen stationären Aufenthalte	54
Tabelle 39: Zusammenhang des Zeitpunktes des ersten mikrobiellen Kolonisationsscreening mit dem Beginn der Antiinfektiva-Episode bei den einzelnen stationären Aufenthalten	55
Tabelle 40: Anzahl von Patienten mit einem Erregernachweis im mikrobiellen Kolonisationsscreening und Entwicklung einer Infektion mit demselben phänotypischen Erreger	56
Tabelle 41: Anzahl Patienten mit Antiinfektiva-Episoden und positiven Blutkulturen	61
Tabelle 42: Kennzahlen für alle Patienten mit vorausgegangenem Erregernachweis im mikrobiellen Kolonisationsscreening aufgelistet nach Erregerspezies	62
Tabelle 43: Kennzahlen für Patienten mit einem Geburtsgewicht < 1500 g mit vorausgegangenem Erregernachweis im mikrobiellen Kolonisationsscreening aufgelistet nach Erregerspezies	63
Tabelle 44: Kennzahlen für Patienten mit einem Geburtsgewicht ≥ 1500 g mit vorausgegangenem Erregernachweis im mikrobiellen Kolonisationsscreening aufgelistet nach Erregerspezies	63
Tabelle 45: Kennzahlen für alle Patienten mit vorausgegangenem Erregernachweis im mikrobiellen Kolonisationsscreening aufgelistet nach Erregerspezies - Blutkultur	64
Tabelle 46: Klassifizierung von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften für neonatologische und pädiatrische Patienten	78
Tabelle 47: Klassifizierung von <i>Enterobacteriaceae</i> und <i>Acinetobacter baumannii</i> auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften für neonatologische und pädiatrische Patienten	78

Abkürzungsverzeichnis

<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
AZ	Allgemeinzustand
BDK	Blasendauerkatheter
BE	Base Excess
CRP	C-reaktives Protein
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
EOS	Early-Onset-Sepsis
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Lactamase
GG	Geburtsgewicht
<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KI	Konfidenzintervall
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
KoS	Kolonisationsscreening
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LOS	Late-Onset-Sepsis
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
n. a.	nicht angegeben
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
NPV	Negative predictive Value (negativ prädiktiver Wert)

NRZ	Nationales Referenzzentrum
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PCT	Procalcitonin
PPV	Positive predictive Value (positiv prädiktiver Wert)
PVK	Peripherer Venenkatheter
RKI	Robert Koch-Institut
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
SD	Standarddeviation (Standardabweichung)
SOP	Standard Operating Procedure
SSW	Schwangerschaftswoche
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
V. a.	Verdacht auf
VAP	Ventilator-assoziierte Pneumonie
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
VSE	Vancomycin-sensible Enterokokken
z. A.	zum Ausschluss
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

Weltweit sind 24 % der Fälle an Neugeborenensterblichkeit auf schwere neonatale Infektionen zurückzuführen (WHO 2020), wobei Blutstrominfektionen allein 15 % ausmachen (United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation 2019).

Insbesondere nosokomial erworbene Infektionen tragen bei Früh- und Neugeborenen¹ zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität bei (Geffers et al. 2014; Schwab et al. 2015; Geffers 2018; Rangelova et al. 2020). Mit einer Inzidenz von 21 - 30 % sind Frühgeborene, die auf eine Neonatal Intensive Care Unit (NICU) behandelt werden, eine mit am stärksten von nosokomial erworbenen Infektionen betroffene Patientengruppe (Geffers 2018). Aufgrund der intensiven und auch invasiven Behandlungen, der Unreife des Immunsystems sowie vergleichsweise langen Liegezeiten auf einer NICU sind Frühgeborene besonders anfällig für schwere Infektionen (Haase et al. 2013; Rangelova et al. 2020). Sepsen sind dabei die häufigsten und auch folgenschwersten nosokomialen Infektionen. Aber auch Pneumonien und die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) bilden eine weitere für Frühgeborene typische Infektionsentität, die häufig in Clustern auftritt und ebenfalls mit einer großen Morbidität und Mortalität verbunden ist (NRZ 2020). Multiresistente Erreger (MRE), insbesondere Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN), sind als Infektionserreger wegen möglicher schwerer Krankheitsverläufe bei gleichzeitig limitierten Therapieoptionen dabei von großer Relevanz (KRINKO 2013b; Tsai et al. 2014; Flannery et al. 2022).

Die Krankheitslast insbesondere durch eine Sepsis ist bei Neugeborenen hoch. Die geschätzte weltweite Inzidenz für eine neonatale Sepsis liegt nach Fleischmann-Struzek et al. (2018) bei über 2200 je 100.000 Lebendgeburten im Jahr, mit einer Sterblichkeit von 11 % bis 19 %. Das bedeutet eine globale Krankheitslast von drei Millionen Sepsiserkrankungen bei Neugeborenen mit bis zu einer halbe Millionen Todesfällen (Fleischmann-Struzek et al. 2018).

Überstandene schwere Infektionen wie eine neonatale Sepsis können bei Früh- und Neugeborenen auch noch nach der neonatalen Periode zu neurologischen Entwicklungsverzögerungen, Zerebralpareesen sowie Hör- und Sehstörungen führen (Schlapbach et al. 2011; Seale et al. 2013; Neal et al. 2020).

Eine Reduktion der hohen Mortalität und Morbidität neonatologischer Patienten durch schwere Infektionen hat demnach eine hohe Priorität.

¹ In dieser Arbeit wird das generische Maskulinum verwendet. Dabei sind ausdrücklich weibliche, männliche und anderweitige Geschlechtsidentitäten eingeschlossen.

1.1 Definitionen

Basierend auf der Definition des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des US-amerikanischen Gesundheitsministeriums hat das deutsche Nationale Referenzzentrum (NRZ) für die Surveillance von nosokomialen Infektionen im Rahmen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) Infektionen mit einem Symptombeginn frühestens am dritten Tag des stationären Aufenthalts als nosokomial definiert (NRZ 2011; NRZ 2017).

Das NEO-KISS ist ein Modul des KISS, das sich mit der Überwachung von nosokomialen Infektionen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g befasst. Nach dessen Definition wird eine neonatale Infektion als nosokomial bezeichnet, wenn sie nach der Passage durch den Geburtskanal auftritt. Eine transplazentar erworbene Infektion, auch als vertikale Infektion bezeichnet, gilt laut dieser Definition nicht als nosokomiale Infektion. Aufgrund des häufigen Fehlens von klinischen Differenzierungsmerkmalen wurde hierzu ein Zeitintervall von 72 Stunden nach Geburt als zeitliche Grenze eingeführt. Demnach wird eine vor diesem Zeitpunkt aufgetretene Infektion als vertikal, eine spätere Infektion als nosokomial erworben betrachtet (NRZ 2020).

Ferner beschreibt eine nosokomiale Infektion nach dem Infektionsschutzgesetz „eine Infektion mit lokalen oder systemischen Infektionszeichen von Erregern oder ihrer Toxine, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer stationären oder einer ambulanten medizinischen Maßnahme steht“ (Geffers et al. 2002).

Nosokomiale Infektionen können endogenen oder exogenen Ursprungs sein. Nosokomiale Infektionen, die durch Erreger der körpereigenen Flora, welche die Haut und Schleimhäute besiedeln und unter bestimmten Bedingungen wie einem geschwächten Immunsystem des Patienten während der stationären medizinischen Behandlung beispielsweise ins Blut oder Liquor gelangen und somit eine Infektion auslösen, werden als primäre endogene Infektionen bezeichnet. Sekundäre endogene Infektionen entstehen, wenn die Erreger erst im Laufe des stationären Aufenthaltes durch eine Kolonisation Teil der körpereigenen Flora werden und im Verlauf eine Infektion auslösen. Bei exogen bedingten Infektionen kommt es zu einer direkten Aufnahme der Erreger aus dem Umfeld des Patienten. Eine Übertragung der Infektionserreger kann durch kontaminierte Devices, Medikamente und Nahrung, aber auch durch den Kontakt zu Pflegepersonal, Eltern oder auch anderen Personen erfolgen (Geffers et al. 2002; KRINKO 2007; Gastmeier et al. 2010).

Bei Auftreten einer Sepsis werden häufig die Begriffe Early-Onset-Sepsis (EOS) und Late-Onset-Sepsis (LOS) verwendet. Auch hier erfolgt die Unterscheidung anhand des Infektionszeitpunktes, da sie sich im Infektionsweg und Erregerspektrum unterscheiden: Eine Infektion, die sich ≤ 72 Stunden nach Geburt manifestiert, wird demnach als EOS bezeichnet, eine Infektion > 72 Stunden nach Geburt als LOS (Zemlin et al. 2021). Bei der in der Regel transplazentar, also vertikal, übertragenen EOS stammen die Erreger meist aus der mütterlichen Vaginalflora (Zemlin et al. 2021). Hier dominieren *E. coli* bei

Frühgeborenen und Gruppe B-Streptokokken bei Reifgeborenen (Stoll et al. 2011; Stoll et al. 2020). Bei einer LOS entstammen die Erreger aus dem postnatalen Umfeld und sind häufig Gefäßkatheter- oder Tubus-assoziiert. Es dominieren Koagulase-negative Staphylokokken (KNS), *S. aureus* sowie Enterobacterales (Härtel et al. 2012; Hornik et al. 2012; Tsai et al. 2014; Dong und Speer 2015; Köstlin-Gille et al. 2021).

Im Neo-KISS werden drei verschiedene primäre Sepsisformen mit jeweils spezifischen Kriterien unterschieden (Tabelle 1): die klinische Sepsis ohne Erregernachweis, die mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit KNS sowie die mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit Erregernachweis ohne KNS (Geffers 2018; NRZ 2020).

Tabelle 1: NEO-KISS-Definitionen der primären Sepsis (NRZ 2020)

Klinische Sepsis ohne Erregernachweis	Mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit KNS als einzigen Erreger	Mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit Erregernachweis ohne KNS
ALLE folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Betreuender 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 EINER der folgenden Laborparameter (ohne andere erkennbare Ursache) <ul style="list-style-type: none"> • C-reaktives Protein (CRP) > 2,0 mg/dl oder Interleukin • Thrombozyten < 100/nl • I/T-Ratio > 0,2 • Leukozyten < 5/nl 	Erreger aus Blut oder Liquor isoliert, die keine KNS sind (Erreger darf mit Infektion an anderer Stelle nicht verwandt sein)
UND zwei der folgenden Kriterien (ohne andere erkennbare Ursache) <ul style="list-style-type: none"> • Fieber (> 38 °C) oder Temperaturinstabilität (häufiges Nachstellen des Inkubators) oder Hypothermie (< 36,5 °C) • unerklärte metabolische Azidose (BE < -10 mmol/l) • Tachykardie (> 200/min) oder neu/vermehrte Bradykardien (< 80/min) • neu aufgetretene Hyperglykämie (> 140 mg/dl) • Rekapillarierungszeit > 2 s • neu oder vermehrte Apnoe(en) (> 20 s) • anderes Sepsiszeichen: <ul style="list-style-type: none"> - Hautkolorit (nur wenn Rekapillarierungszeit nicht verwendet) - erhöhtes CRP/ Interleukin (nicht bei KNS-Sepsis) - erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation) - instabiler Allgemeinzustand (AZ) - Apathie 		

1.2 Hintergrund

1.2.1 Nosokomiale Ausbruchsgeschehen auf neonatologischen Intensivstationen

Im August 2010 ereignete sich ein Ausbruchsgeschehen auf der Frühgeborenenintensivstation der Universitäts-Kinderklinik Mainz mit Nachweis von *E. cloacae*. Elf Patienten waren mit dem Erreger infiziert, sieben zeigten Symptome und drei verstarben aufgrund eines Kreislaufversagens. Es stellte sich heraus, dass der Erreger durch kontaminierte Infusionen übertragen wurde (Bhakdi et al. 2012; Gehring und Zepp 2013; Schwab et al. 2014).

Im Jahr 2011 verstarben drei neonatologische Patienten im Kontext eines Ausbruchsgeschehens mit ESBL-bildenden *K. pneumoniae* auf der Frühgeborenenintensivstation des Klinikums Bremen-Mitte. Als wahrscheinlich ursächlich wurde eine Biofilm-Bildung in einem (Hände-)Desinfektionsmittelpender betrachtet. Die

betroffene Station wurde im November 2011 geschlossen. Nach einer Wiedereröffnung musste die Station im Februar 2012 erneut geschlossen werden, da sich zwei weitere Todesfälle aufgrund einer *K. pneumoniae*-Infektion ereignet hatten (Tuffs 2011; Tuffs 2012; Härtel et al. 2016). Bei der retrospektiven Aufarbeitung konnten dem Ausbruchsgeschehen insgesamt 37 Fälle zugeordnet werden, von denen in zehn Fällen eine Sepsis mit einem positiven *K. pneumoniae*-Nachweis in der Blutkultur dokumentiert war. Insgesamt sieben Patienten verstarben im Kontext des Ausbruchsgeschehens, wobei es sich zumeist um Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht (GG) < 1500 g handelte (Schwab et al. 2014; Haller et al. 2015).

Im Oktober 2012 kam es auf der NICU der Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum zu einem Ausbruchsgeschehen mit *S. marcescens*. Insgesamt waren dabei 21 Neugeborene kolonisiert oder infiziert. Als wahrscheinlicher Auslöser wurde eine Mutter mit einem Amnioninfektionssyndrom und einem Nachweis von *S. marcescens* drei Monate zuvor angesehen (Gastmeier 2014; Härtel et al. 2016).

Infolge der beispielhaft genannten und weiterer Ausbruchsgeschehen, die teilweise große mediale Präsenz erlangten, sowie Publikationen, die einen signifikanten Zusammenhang einer Besiedlung des gastrointestinalen Traktes und späterer LOS mit demselben nosokomialen Erreger darstellten (Graham et al. 2007; Smith et al. 2010; Das et al. 2011; KRINKO 2012a), wurden von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) am Robert Koch-Institut (RKI) im Jahr 2012 die bestehenden Empfehlungen zur Infektionsprävention bei Früh- und Neugeborenen zeitnah ergänzt und aktualisiert. Die Überlegungen hierzu waren, neu aufgetretene Kolonisationen und/oder Infektionen früher zu erkennen und bei möglichen aufkommenden Ausbruchsgeschehen schneller präventiv handeln zu können (KRINKO 2012a).

Die KRINKO-Empfehlungen werden im Folgenden kurz erläutert:

1.2.2 Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut zur Prävention neonataler Infektionen

Die KRINKO publizierte 2007 die „Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g“ (KRINKO 2007). Früh- und Neugeborene mit einem GG < 1500 g gelten als eine besonders gefährdete Gruppe für lebensbedrohliche Infektionen. So sind sie vielen Risikofaktoren wie dem Einsatz spezieller Devices als auch der Durchführung invasiver Maßnahmen ausgesetzt. Zudem sind diese Patienten durch ein unreifes Immunsystem sowie die häufigere Anwendung von Breitspektrum-Antibiotika besonders anfällig insbesondere für eine Kolonisation mit MRE und einer potenziell nachfolgenden Infektion mit solchen Erregern. Entsprechend beschreibt die Empfehlung der KRINKO verschiedene Maßnahmen zur

Infektionsprävention. Diese schließen generelle Aspekte wie die zur baulichen Gestaltung einer NICU ein, aber auch Anforderungen an die mikrobiologische Wasserqualität und Raumluftechnik sowie krankenhaushygienisch-infektiologische Maßnahmen oder patienten- und umgebungs-bezogenes mikrobiologisches Monitoring. Weiterhin thematisiert die KRINKO-Empfehlung die Vermeidung und Prophylaxe neonataler Infektionen wie Ventilator-assoziierte Pneumonien (VAP), Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen und NEC ebenso wie die Prävention und Kontrolle von Infektionen mit ausgewählten Krankheitserregern, besonders jener mit Multiresistenzen. Eine generelle Empfehlung für ein mikrobielles Monitoring ohne Vorliegen eines Infektionsverdacht oder eines Ausbruches wurde jedoch nicht gegeben (Kategorie III), da bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Empfehlung das Nutzen einer mikrobiellen Surveillance bei Frühgeborenen nicht untersucht wurde. Ein mikrobielles Screening sollte jedoch bei Langzeitpatienten sowie bei Patienten mit multiplen Infektionen und daraus resultierender Therapie mit Breitspektrum-Antibiotika erwogen werden (Kategorie II) (KRINKO 2007).

Im Jahr 2012 publizierte die KRINKO die ergänzende Empfehlung zur „Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g“ (KRINKO 2012a). Darin wird ein wöchentliches mikrobielles Kolonisationscreening (KoS) bei den intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen empfohlen (Kategorie III). Die Probengewinnung des KoS soll dabei von den beiden Prädilektionsorten, dem Nasopharynx (Nasen-Rachen-Abstrich, Kategorie II) sowie dem Gastrointestinaltrakt (Analabstrich, Kategorie II), erfolgen, da diese häufig initial mit MRE besiedelt werden. Eine Erweiterung des KoS auf beispielsweise respiratorisches Trachealsekret oder Wundabstriche (Kategorie II) kann bei extrem unreifen Frühgeborenen, die oftmals einen durch Komplikationen bedingten verlängerten stationären Aufenthalt bei multiplen Infektionen oder mehrfachen Gaben von Breitspektrum-Antibiotika haben, erfolgen. Es soll durch ein mikrobielles KoS einerseits ermöglicht werden, im Falle einer nachfolgenden Infektion mit demselben Erreger eine empirisch gewählte Therapie bei Infektionsverdacht mit MRE ohne Zeitverzug einzuleiten und andererseits, durch eine frühe Erkennung von Erregertransmissionen krankenhaushygienisch-infektiologische Maßnahmen (Isolierung, Barrierepflege) schnellstmöglich durchzuführen (KRINKO 2012a).

2013 erfolgte eine weitere ergänzende Veröffentlichung der KRINKO, in der die praktische Umsetzung der vorherigen Empfehlungen sowie die krankenhaushygienischen und infektionspräventiven Konsequenzen des mikrobiellen KoS bei Früh- und Neugeborenen, die auf einer NICU stationär behandelt werden, beschrieben sind. Demnach wird die wöchentliche Durchführung des mikrobiellen KoS zum Nachweis kolonisierender pathogener Erreger möglichst vor dem Auftreten einer Infektion für intensivmedizinisch behandelte Früh- und Neugeborene empfohlen (Kategorie II). In Abhängigkeit von der

lokalen Epidemiologie einer NICU sollte eine Liste an Erregern, die durch das mikrobielle KoS erfasst werden sollen, aufgestellt sowie ständig weiter angepasst und aktualisiert werden. So sollen beispielsweise neben MRE auch Erreger ohne spezielle Resistenzen wie *P. aeruginosa*, *S. marcescens* oder *Enterobacter spp.* eingeschlossen werden, die eine zu beachtende Pathogenität aufweisen und mit einem hohen Risiko für nosokomiale Infektionen oder Ausbruchsgeschehen einhergehen können oder mit speziellen Konsequenzen für antibiotische Therapien assoziiert sind. Ergänzend zur Veröffentlichung von 2007 soll das mikrobielle KoS nun unabhängig vom GG bei allen Neugeborenen auf der NICU durchgeführt werden. Des Weiteren wird eine enge Kooperation in einem interdisziplinären Team bestehend aus den behandelnden Ärzten, Mitarbeitern des mikrobiologischen Labors sowie des Hygienefachpersonals empfohlen. Durch die fachübergreifende gemeinsame Besprechung und Auswertungen von Befunden des KoS, das Einleiten ggf. notwendiger spezieller antibiotischer Therapien und die Einhaltung der KRINKO-Empfehlungen soll das Risiko einer nosokomialen Transmission reduziert werden (KRINKO 2013a).

1.2.3 Erreger mit besonderer Relevanz für neonatologische Patienten

Für eine Kolonisation und Infektion neonatologischer Patienten können zahlreiche Infektionserreger relevant sein. Dabei spielen Infektionen durch Bakterien mit speziellen Resistenzen oder Multiresistenzen aufgrund häufig limitierter Therapieoptionen, folglich möglicher schwererer Krankheitsverläufe sowie prolongierter stationärer Aufenthalte eine besondere Rolle (de Kraker et al. 2011; KRINKO 2013b; Berberian et al. 2019; Zou et al. 2021).

Antibiotika-resistente Erreger sind durch eine aufgehobene Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Leitantibiotika gekennzeichnet. Grampositive Erreger mit einer solchen Resistenz sind unter anderem Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) oder Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) (KRINKO 2011; Kern 2015).

MRSA unterscheiden sich von Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA) durch eine Resistenz gegenüber β -Laktamase-festen Penicillinen wie Methicillin oder Oxacillin. Diese Resistenz beruht auf der Expression eines Penicillin-Binding-Protein 2a (PBP2a). Dieses bedingt eine herabgesetzte Empfindlichkeit gegenüber allen β -Laktamasen und somit auch gegenüber allen anderen Penicillinen sowie anderen β -Laktamantibiotika wie Cephalosporinen und Carbapenemen (Moellering 2012; Ruscher 2014).

Enterokokken weisen eine intrinsische Resistenz gegenüber vielen Antibiotika auf, insbesondere gegenüber Cephalosporinen, die vor allem häufig auf den NICUs eingesetzt werden. Bei der Beschreibung von multiresistenten Enterokokken wird traditionell Vancomycin als Leitantibiotikum verwendet. Enterokokken, welche durch eine Strukturveränderung an der Bindungsstelle des Glykopeptidantibiotikums Vancomycin an Bausteinen der Zellwand grampositiver Erreger eine weitere, klinisch besonders relevante Resistenz entwickeln, werden somit als VRE bezeichnet. Bisher sind acht verschiedene

Varianten der erworbenen Vancomycin-Resistenz beschrieben (VanA-VanN), wobei VanA und VanB im klinischen Alltag am bedeutsamsten sind (Simon et al. 2004; Klare et al. 2012; KRINKO 2018a).

Für multiresistente gramnegative Erreger, vor allem für Enterobacterales, entwickelte die KRINKO eine Definition für Erwachsene zur Prävention von Transmissionen als Teil des Hygienemanagements mit dem Hauptaugenmerk auf die Resistenz gegenüber Antibiotika, die primär als bakterizid gelten und zur Therapie schwerer Infektionen eingesetzt werden. Dabei wird die Multiresistenz eines untersuchten Erregers durch eine fehlende Sensibilität gegenüber Acylureidopenicillinen, Cephalosporinen der 3. und 4. Generation, Carbapenemen sowie Fluorchinolonen definiert. Als 3MRGN wird ein gramnegativer Erreger mit einer Resistenz gegen drei, als 4MRGN ein gramnegativer Erreger mit einer Resistenz gegen alle vier dieser Antibiotikaklassen bezeichnet. Unberücksichtigt bleiben bei dieser Definition weitere mögliche Resistenzen gegen Antibiotika, welche entweder als Reserveantibiotika oder nur selten zur Monotherapie eingesetzt werden (KRINKO 2011; KRINKO 2012b).

In der Neonatologie und Pädiatrie werden Fluorchinolone als empirische Therapie jedoch nicht eingesetzt. Auch ist die Bewertung von Resistenzprofilen von gramnegativen Erregern auf einer NICU aus klinisch-therapeutischer Perspektive eine andere, da bereits eine Resistenz gegenüber Acylureidopenicillinen und Cephalosporinen der 3. und 4. Generation mit eingeschränkten Therapieoptionen verbunden ist. Entsprechend wurde im Jahr 2013 durch die KRINKO mit 2MRGN NeoPäd eine zusätzliche Kategorie speziell für neonatologische und pädiatrische Patienten eingeführt. Diese bezeichnet eine Resistenz gegen zwei der vier Antibiotikagruppen, also gegen Acylureidopenicilline und Cephalosporine der 3. und 4. Generation (KRINKO 2013a; Zweigner und Simon 2017). Des Weiteren unterscheidet sich die 3MRGN Definition für *P. aeruginosa* von der allgemeinen 3MRGN-Definition. Von der KRINKO wurde festgelegt, dass bei einem 3MRGN *P. aeruginosa* nur für irgendeine der vier Antibiotikagruppen sensibel ist, bei den *Enterobacteriaceae* sowie *A. baumannii* ist ein 3MRGN hingegen nur sensibel für Carbapeneme (KRINKO 2013a).

Für die jeweiligen MRE werden krankenhaushygienisch-infektiologische Maßnahmen empfohlen, die teilweise über die Basishygiene hinausgehen: So kann z. B. die bauliche Gestaltung einer NICU die Umsetzung der KRINKO-Empfehlungen in Bezug auf die Vermeidung der Übertragung bestimmter Erreger unterstützen, diese erschweren oder gar verhindern (KRINKO 2007). Eine Kohorten-Isolierung von Erregern derselben Spezies wird als adäquat erachtet. Beim Nachweis von MRSA, 3MRGN und 4MRGN sowie VRE sollte eine Einzelzimmer- oder Kohorten-Isolierung erfolgen, beim Nachweis von 2MRGN NeoPäd, *P. aeruginosa* sowie *S. marcescens* ohne MRGN-Eigenschaften wird eine Kohorten-Isolierung empfohlen (KRINKO 2013a).

Im Folgenden werden einige Erreger kurz charakterisiert, die wir in Anlehnung an die in den KRINKO-Empfehlungen beschriebenen erregerspezifischen Hinweisen in Bezug auf neonatologische Patienten, für diese Studie ausgewählt und betrachtet haben (KRINKO 2013b).

1.2.3.1 *Staphylococcus aureus*

S. aureus sind grampositive Haufenkokken, denen neonatologische Patienten bereits kurz nach der Geburt ausgesetzt werden. Die häufigsten Kolonisation-Lokalisationen mit *S. aureus* sind Nabel, Haut, Nasopharynx sowie der Gastrointestinaltrakt (Nelson und Gallagher 2012), wobei insbesondere MRSA die Nasenvorhöfe und den Nabel besiedeln (Huang et al. 2006). Sowohl MSSA als auch MRSA sind fakultativ pathogene Erreger für Infektionen bei Früh- und Neugeborenen (Nelson und Gallagher 2012; KRINKO 2013b; Kraus-Haas et al. 2015).

1.2.3.2 *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*

Enterokokken sind grampositive, fakultativ anaerobe Kettenkokken, Teil der physiologischen Darmflora und können bei unterschiedlichen Umweltbedingungen leben und wachsen (Klare et al. 2012). Die Spezies *E. faecalis* und *E. faecium* sind im klinischen Alltag besonders relevant, wobei *E. faecium* überwiegt, auch unter den VRE-Isolaten (> 99 % aller VRE) (KRINKO 2013b; KRINKO 2018a). VRE besiedeln primär den Gastrointestinaltrakt, insbesondere das Kolon (Simon et al. 2004). In der Regel besitzen VRE eine niedrige Pathogenität, eine Transmission verursacht jedoch eine hohe Anzahl von Besiedlungen und nur sporadisch Infektionen (Mutters et al. 2013).

1.2.3.3 *Escherichia coli*

E. coli sind gramnegative Stäbchen, die zu den Enterobacterales gehören und Bakterien der physiologischen Darmflora des Menschen sind. Bei Frühgeborenen, die stationär auf einer NICU behandelt werden, stellen sowohl sensible als auch multiresistente *E. coli* fakultativ pathogene Infektionserreger dar (KRINKO 2013b).

1.2.3.4 *Klebsiella pneumoniae* und *Klebsiella oxytoca*

Klebsiellen sind gramnegative Stäbchen, die ebenfalls zu den Enterobacterales gehören. Bei neonatologischen Patienten gehören sie mit zu den wichtigsten fakultativ pathogenen Erregern im Hinblick auf nosokomiale Infektionen (Gupta 2002; Ashurst und Dawson 2022). Auf NICUs spielen im klinischen Alltag insbesondere die sensiblen und multiresistenten Spezies *K. pneumoniae* als nosokomialer Erreger sowie *K. oxytoca* bei mit kontaminierter Muttermilch ernährten neonatologischen Patienten eine relevante Rolle (Parm et al. 2011b; KRINKO 2013b; Neog et al. 2021; Ashurst und Dawson 2022).

1.2.3.5 *Enterobacter cloacae*-Komplex

Enterobacter sind gramnegative Stäbchen, die auch zu den Enterobacterales gehören. Als Bestandteil der physiologischen Darmflora zählen sie zu den fakultativ pathogenen Krankheitserregern insbesondere bei vorbestehenden Risikofaktoren wie Frühgeburtlichkeit (KRINKO 2013b; Davin-Regli und Pagès 2015). Zu den klinisch relevanten nosokomialen Erregern in der Neonatologie gehört der *E. cloacae*-Komplex (Chen et al. 2009; Annavajhala et al. 2019). In der vorliegenden Arbeit wurden darunter die Erreger *E. cloacae*-Komplex, *E. cloacae*, *E. kobei* und *E. hormaechei* zusammengefasst.

1.2.3.6 *Acinetobacter baumannii*-Komplex

Acinetobacter sind gramnegative, strikt aerobe kokkoide Stäbchen und gehören zur Gruppe der Non-Fermenter (KRINKO 2013b; Brady et al. 2022). Sie kommen häufig in nicht aufbereitetem Wasser sowie im Erdboden vor und besiedeln Haut und Schleimhäute von Gesunden häufiger als andere gramnegative Erreger (Eliopoulos et al. 2008; Eze et al. 2018). Der *A. baumannii*-Komplex gehört mit zu den klinisch relevanten Erregern und umfasst neben dem namensgebenden *A. baumannii* zudem *A. nosocomialis* und *A. pittii*. Darunter ist insbesondere *A. baumannii* ein typischer nosokomialer Erreger (Peleg et al. 2008).

1.2.3.7 *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa sind gramnegative Non-Fermenter, welche aufgrund ihres typischen Wachstums im Feuchtmilieu häufig als Feuchtkeim oder Biofilmbildner bezeichnet werden (Walker et al. 2014; Wilson und Pandey 2022). Sie gehören zu den wichtigsten Erregern opportunistischer Infektionen bei intensivmedizinisch behandelten neonatologischen Patienten (Exner et al. 2007).

1.2.3.8 *Serratia marcescens*

S. marcescens sind gramnegative Erreger, die formal zu den Enterobacterales gehören. Natürlicherweise kommen sie im Wasser und im Erdboden vor und sind ein wichtiger fakultativ pathogener Erreger für opportunistische Infektionen (Cristina et al. 2019). Trotz relativ niedriger Virulenz (Voelz et al. 2010) werden *S. marcescens* mit in Bezug auf Ausbruchsgeschehen auf NICUs durch gramnegative nosokomiale Erreger mit am häufigsten genannt (Gastmeier et al. 2007).

1.2.4 Kolonisation mit Erregern mit besonderer Relevanz in der Neonatologie

Auf NICUs behandelte Früh- und Neugeborene werden insbesondere mit den oben genannten Erregern kolonisiert. Physiologisch beginnt eine Kolonisation der Haut, der Schleimhäute und des gastrointestinalen Traktes eines Früh- und Neugeborenen mit dem Blasensprung, wobei bei vaginaler Geburt die Erreger des Geburtskanals, bei einem Kaiserschnitt die der mütterlichen Haut dominieren (KRINKO 2013b; Freudenhammer et

al. 2019). Zunächst erfolgt eine Kolonisation des neonatalen gastrointestinalen Traktes mit fakultativ anaeroben Erregern wie Enterokokken, Enterobakterien und Streptokokken, die nach wenigen Lebenstagen durch den Verbrauch von Sauerstoff durch anaerobe Bakterien wie Bifidobakterien, *Bacteroides*-Spezies und Clostridien ergänzt werden (Freudenhammer et al. 2019). Insbesondere Frühgeborene zeigen jedoch eine dichtere Kolonisation mit fakultativ anaeroben Erregern und erst eine spätere Kolonisation mit anaeroben Bakterien (Arboleya et al. 2012; Freudenhammer et al. 2019). Zudem erfolgt bei Früh- und Neugeborenen, die auf einer NICU behandelt werden, eine Besiedlung mit Erregern der unmittelbaren Patientenumgebung, was zu einer Dominanz von fakultativ pathogenen Erregern wie *E. coli*, *K. pneumoniae* oder Enterokokken führt, die zum Teil spezielle Resistenzen oder Multiresistenzen aufweisen können (KRINKO 2013b; Baier et al. 2019; Freudenhammer et al. 2019).

Der Transfer von Erregern kann insbesondere durch die Hände des Pflegepersonals oder der Ärzte (Scheithauer et al. 2011) erfolgen, aber auch durch die Angehörigen, insbesondere der Mutter, sowie durch besiedelte Devices wie intravasale Katheter, Harnblasenkatheter, Magensonden, Tuben oder weitere medizinische Geräte (Cordero et al. 1997; Cordero et al. 2002; Simon et al. 2004; Rodríguez-Baño et al. 2008; KRINKO 2013b; Cristina et al. 2019). Auf trockenen Oberflächen können Erreger wie *S. aureus* oder *A. baumannii*-Komplex dabei für Monate überleben (Kramer et al. 2006) Eine weitere mögliche Quelle einer Kolonisation kann auch Wasser aus kontaminierten Waschbecken oder Abflüssen sein, genauso wie kontaminierte Pflegemittel, Inhalations- und Infusionslösungen oder Medikamente. Typisch wäre hierfür beispielsweise eine *P. aeruginosa*-Besiedlung (Hota et al. 2009; Jefferies et al. 2012; KRINKO 2013b).

Eine weitere wichtige mögliche Quelle für eine Übertragung mit Kolonisation oder sogar nachfolgender Infektion können auch kolonisierte oder infizierte Früh- und Neugeborene selbst sein. (Waters et al. 2004; Larson et al. 2005; KRINKO 2007; van Rossem et al. 2007). Dabei sind insbesondere bei Frühgeborenen das niedrige Geburtsgewicht, der vermehrte Einsatz von intravenösen Kathetern, die maschinelle Beatmung, parenterale Ernährung sowie der Einsatz bestimmter Medikamente Risikofaktoren für eine Besiedlung und nosokomiale Infektion (KRINKO 2007; Wang et al. 2019). Auch die lange Liegedauer von Frühgeborenen auf einer NICU stellt ein spezifisches Risiko für die Kolonisation und Infektion durch meist nosokomiale Erreger dar (Simon und Exner 2014). Das Muster einer Besiedlung mit einem für Früh- und Neugeborenen relevanten Erreger kann sich von NICU zu NICU unterscheiden, stationsspezifisch sein und sich ebenfalls in den einzelnen Jahrgängen unterscheiden (Taft et al. 2014).

1.2.5 Infektionen durch Erreger mit besonderer Relevanz in der Neonatologie

Die oben genannten Erreger können bei Früh- und Neugeborenen eine Vielfalt von Infektionen auslösen. Neben Sepsen, Katheter-assoziierte Infektionen, Meningitiden,

Pneumonien und VAP, Harnwegsinfektionen sowie Haut- und Weichteilinfektionen werden auch Osteomyelitiden, Konjunktivitiden, Endokarditiden oder die NEC beschrieben (Sanders und Sanders 1997; Gupta 2002; Simon et al. 2004; Eliopoulos et al. 2008; Munoz-Price und Weinstein 2008; Moissenet et al. 2010; Pitout 2012; KRINKO 2013b; Leistner et al. 2013; Chmielarczyk et al. 2014). Die meisten Erreger, die im Rahmen von nosokomialen Infektionen bei Früh- und Neugeborenen auftreten, sind Erreger ohne spezielle Resistenzen oder Multiresistenzen (KRINKO 2013b; Lindner et al. 2016).

So wurden beispielsweise die im Rahmen des NEO-KISS im Zeitraum 2017-2021 erfassten nosokomialen Infektionen von den teilnehmenden Kliniken in Deutschland durch folgende Erreger ausgelöst: Bei Sepsen wurde am häufigsten *S. aureus*, in absteigender Reihenfolge gefolgt von *E. coli*, *K. pneumoniae* und *K. oxytoca*, *E. faecalis*, *E. cloacae*-Komplex und *E. faecium* als Ursache der Infektion nachgewiesen. Bei Pneumonien wurde ebenfalls am häufigsten *S. aureus*, gefolgt von *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*-Komplex und *K. oxytoca* als Infektionserreger nachgewiesen. Die Erreger einer NEC waren *K. pneumoniae*, gefolgt von *E. faecalis*, *E. coli*, *E. cloacae*-Komplex, *K. oxytoca*, *E. faecium* und *S. aureus*. Insgesamt gab es nur wenig dokumentierte MRE, die eine nosokomiale Infektion auslösten (NRZ 2021).

1.2.6 Standards der antiinfektiven Therapie

In der UMG beschreibt eine hausinterne Standard Operating Procedure (SOP) (Version 2.1, gültig seit 12/2017), die anzuwendende empirische antiinfektive Therapie in der Neonatal- (1.-28. Lebenstag; Tabelle 2) und in der Säuglingsperiode (29.-90. Lebenstag; Tabelle 3).

Tabelle 2: Antiinfektive Therapie in der Neonatalperiode nach SOP der UMG (Horn und Mühlhäuser 2012)

Stufentherapie	Antiinfektiva
Early-Onset Sepsis	Ampicillin (100-200 mg/kg KG/d je nach Alter, bei Meningitis 300-400 mg/kg KG/d für mindestens 14 d) plus Gentamicin (5 mg/kg KG über 1 h alle 24-48 h je nach Alter)
Late-Onset Sepsis	Stufe 1: wenn nosokomial erworben: Ampicillin/ Sulbactam (100-200 mg/kg KG/d je nach Alter) plus Gentamicin (5 mg/kg KG über 1 h alle 24-48 h je nach Alter), sonst wie EOS Stufe 2: bei vorausgegangener Therapie vor ≤ 21 d: Piperacillin/ Tazobactam (100-150 mg/kg KG/d je nach Gestationsalter, bei schweren Infektionen 150-225 mg/kg KG/d) Stufe 3: bei Zentralen Venenkatheter (ZVK) /Shunt, unzureichendem Ansprechen: Vancomycin (bei Bakteriämie 30-60 mg/kg KG/d als Kurzinfusion über 1-2 h je nach Alter, bei Meningitis 40-80 mg/kg KG/d) plus Meropenem (40-60 mg/kg KG/d als Kurzinfusion über 30 min)

Tabelle 3: Antiinfektive Therapie für Säuglinge nach SOP der UMG (Horn und Mühlhäuser 2012)

Stufentherapie	Antiinfektiva
Empirische Therapie	<p>Cefotaxim (100-200 mg/kg KG/d je nach Alter)</p> <p>plus Ampicillin (wenn Alter 29.-60. Lebenstag) (100-200 mg/kg KG/d je nach Alter bei Meningitis 300-400 mg/kg KG/d für mindestens 14 d)</p> <p>plus Vancomycin (wenn Hinweis auf Weichteilinfektion oder Liquorpleozytose mit Verdacht auf (V. a.) Infektion mit <i>S. pneumoniae</i>) (bei Bakteriämie 30-60 mg/kg KG/d als Kurzinfusion über 1-2 h je nach Alter, bei Meningitis 40-80 mg/kg KG/d)</p>

Während des Beobachtungszeitraums dieser Studie wurde entsprechend der 2008 erstellten und fortlaufend aktualisierten hausinternen SOP der UMG folgendes Stufenschema zur Therapie bakterieller neonataler Infektionen empfohlen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Stufentherapie für bakterielle neonatale Infektionen nach SOP der UMG (Seeliger 2008)

Stufentherapie	Antiinfektiva
1. Empirische Therapie	Ampicillin (200 mg/kg KG/d) plus Cefotaxim (100 mg/kg KG/d)
2. Eventuell zusätzliche Erweiterung	Gentamicin (4-5 mg/kg KG über 30 min/ 24-48 h)
3. V. a. Katheter-assoziierte Infektion	Vancomycin (15 mg/kg KG über 45 min/ alle 8-24 h je nach Alter) plus Meropenem (60 mg/kg KG/d)
4. Infektionsverdacht ohne intravasale Katheter	Ceftazidim (100 mg/kg KG/d) und Tobramycin (4-5 mg/kg KG über 30 min/ 24-48 h)
5. V. a. NEC oder anderen abdominalen Fokus	Cefotaxim (100 mg/kg KG/d), Gentamicin (4-5 mg/kg KG über 30 min/ 24-48 h, 2. Gabe erst nach Talspiegel) und Metronidazol (15-40 mg/kg KG/d)
6. V. a. Shunt-Infektion	Rifampicin (10-20 mg/kg KG/d) (auch bei Listerien)
7. Als Notfall-Medikament	Linezolid (30 mg/kg KG/d)

Bei bekanntem Erreger, aber noch ausstehendem Ergebnis des Antibiogramms sollte die antiinfektive Therapie angepasst werden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Antiinfektive Therapie bei bekanntem Erreger (Franz et al. 2018)

Erreger	Antiinfektive Therapie
<i>S. aureus</i>	Cefuroxim (20-100 mg/kg KG/d) plus Aminoglykosid (Netilmicin o. ä. Aminoglykosid: initial 5 mg/kg KG, dann 3,5-7 mg/kg KG alle 12-24 h je nach Alter)
MRSA	Vancomycin (15-30 mg/kg KG/d je nach Alter) eventuell in Kombination mit Rifampicin (10-15 mg/kg KG/d), Fosfomycin (100-250 mg/kg KG/d) oder Aminoglykosid je nach Empfindlichkeit
<i>Enterococcus spp.</i>	Cefuroxim (30-150 mg/kg KG/d) (plus Aminoglykosid)
<i>E. coli, Klebsiella spp.</i>	Cefotaxim (100 mg/kg KG/d) plus Tobramycin (initial 5 mg/kg KG, dann 3,5-7 mg/kg KG alle 12-24 h je nach Alter), alternativ Ceftazidim (100 mg/kg KG/d) plus Tobramycin (initial 5 mg/kg KG, dann 3,5-7 mg/kg KG alle 12-24 h je nach Alter)
<i>Enterobacter spp., Ps. aeruginosa</i>	Ceftazidim (100 mg/kg KG/d) plus Tobramycin (initial 5 mg/kg KG, dann 3,5-7 mg/kg KG alle 12-24 h je nach Alter), bei Versagen Meropenem (60 mg/kg KG/d) plus Tobramycin (initial 5 mg/kg KG, dann 3,5-7 mg/kg KG alle 12-24 h je nach Alter), alternativ Imipinem (50-60 mg/kg KG/d) plus Tobramycin (initial 5 mg/kg KG, dann 3,5-7 mg/kg KG alle 12-24 h je nach Alter)

Die Dauer der antiinfektiven Therapie sollte laut AWMF-Leitlinie für bakterielle Infektionen bei Neugeborenen (Leitlinie 024-008, gültig von 04/2018 - 01/2023) bei einer Sepsis mit positiver Blutkultur je nach Erreger, klinischem Zustand, Laborwerten und Infektionsfokus 7-14 Tage betragen, bei einer neonatalen Infektion ohne Erregernachweis, aber mit erhöhtem C-reaktiven Protein (CRP) 5-10 Tage oder bis zum Erreichen eines normwertigen CRP durchgeführt werden. Bei klinisch vermuteter Infektion sollte eine Beendigung der antiinfektiven Therapie bei nicht mehr bestehenden Infektionszeichen und negativ bleibender Blutkultur nach 36-48 Stunden erfolgen (Zemlin et al. 2021).

1.3 Infektionsprädiktion

Verschiedene Studien haben sich bereits mit der Vorhersage von Infektionen auseinandergesetzt.

Die meisten Arbeiten beziehen sich auf die Infektionsprädiktion bei erwachsenen Patienten und beschreiben einen hohen negativen prädiktiven Wert (NPV) und einen niedrigen positiven prädiktiven Wert (PPV). Beschrieben werden beispielsweise bei MRSA-Nasenabstrichen ein NPV von 90,1 % für das Auftreten einer MRSA-assoziierten Pneumonie oder von 89,9 % für Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektionen (Sarikonda et al. 2010; Dangerfield et al. 2014). Für die VRE-Besiedlung des Gastrointestinaltraktes bei immunsupprimierten Krebspatienten, die an einer Leukämie oder einem Lymphom litten

oder eine Stammzelltransplantation erhalten hatten, liegt der NPV für eine nachfolgende VRE-Sepsis bei 99,9 %, der PPV bei 29,3 % (Matar et al. 2006). Desweiteren wurde ein NPV von 93,7 % für eine Kolonisation des Gastrointestinaltraktes mit Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-(ESBL)-bildenden Enterobacterales zur Vorhersage einer VAP durch eben diese Erreger publiziert (Houard et al. 2018).

In Studien, die sich bisher mit der Kolonisation mit einem für neonatologische Infektionen typischen Erreger und nachfolgender Infektion mit demselben Erreger bei auf NICUs behandelten Patienten befasst haben, werden ebenfalls hohe negative Vorhersagewerte zwischen 94,0 % (Parm et al. 2011a) bis 100,0 % (Harder et al. 2018) beschrieben.

Andere Arbeiten berichten von einer Assoziation zwischen einer Besiedlung mit einem Infektionserreger und anschließender Infektion (Huang et al. 2006; Das et al. 2011). Die Studie von Huang et al. (2006) zeigt beispielsweise, dass Frühgeborene, die auf einer MRSA-endemischen NICU lagen und während ihres stationären Aufenthaltes mit MRSA vor allem im Nasopharynx und am Nabel besiedelt wurden, häufig auch eine MRSA-Infektion entwickelten. Über 80 % der Neugeborenen mit einer MRSA-Infektion hatten eine vorherige Kolonisation mit demselben MRSA-Stamm (Huang et al. 2006). In der Arbeit von Das et al. (2011) wird beschrieben, dass bei Neugeborenen mit einer Kolonisation des Gastrointestinaltraktes mit gramnegativen Erregern häufiger eine Sepsis auftrat als bei Neugeborenen ohne eine solche Besiedlung. Darüber hinaus wurde in der Studie in den meisten Fällen derselbe genotypische Erreger im Blut und im Gastrointestinaltrakt nachgewiesen, so dass von den Autoren auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Kolonisation des Gastrointestinaltrakts und dem Auftreten einer neonatalen Sepsis geschlossen wurde (Das et al. 2011).

Eine Besiedlung mit einem Erreger kann in eine Infektion übergehen und demnach eine Voraussetzung für eine nachfolgende Infektion mit demselben Erreger sein (Vonberg und Mutters 2017). Bisher konnte noch keine Vorhersage zur exakten Wahrscheinlichkeit einer nachfolgenden Infektion mit demselben Erreger, der zuvor im mikrobiellen KoS nachgewiesen wurde, getroffen werden (Scheithauer und Simon 2015).

1.4 Impact des Neonatologie-Screenings auf Infektionsprädiktion/Senkung von Transmission

In der Studie „Impact des Neonatologie-Screenings auf Infektionsprädiktion/Senkung von Transmission“ (INSIST) des Instituts für Krankenhaushygiene und Infektiologie der UMG sowie der beteiligten Einrichtungen (Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie und Institut für Medizinische Statistik (alle UMG)) wird untersucht, ob und wie das durch die KRINKO

empfohlene mikrobielle KoS dazu beiträgt, die Versorgung Früh- und Neugeborener zu verbessern und Ausbruchsgeschehen zu verhindern.

Das Ziel von INSIST ist die Evaluierung des Nutzens des mikrobiellen KoS für die Infektionsprädiktion, eine Analyse der Abhängigkeit von Antibiotikatherapie und Kolonisationsnachweis sowie die Vorhersage von Ausbruchsgeschehen insbesondere, aber nicht nur, durch MRE.

Die Studie wurde vom Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses für den Zeitraum von 09/2017 bis 02/2021 unter dem Förderkennzeichen 01VSF16051 gefördert.

1.5 Zielsetzung der wissenschaftlichen Untersuchung

Im Rahmen von INSIST beschäftigt sich die hier vorliegende Promotionsarbeit speziell mit der folgenden Frage:

Erlaubt der Nachweis eines Erregers im mikrobiellen KoS eine Prädiktion einer Infektion mit demselben Erreger, respektive der Nicht-Nachweis eines Erregers eine Prädiktion einer potentiellen Infektion ohne den genannten Erreger?

Betrachtet wurde dabei der Zeitraum von 01/2012 bis 12/2012.

Der Fokus lag dabei auf der Charakterisierung des Nachweises von Erregern im mikrobiellen KoS mit besonderer Relevanz für neonatologische Patienten. Besondere Betrachtung fanden MRE. Als primäre Zielgrößen wurden daraus die Sensitivität und Spezifität sowie der PPV und NPV im Hinblick für eine spätere Infektion mit demselben Erreger ermittelt.

2 Patienten und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Observationsstudie. Diese wurde von Prof. Dr. med. J. Brockmöller, Vorsitzender der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen im Jahr 2017 befürwortet (Antragsnummer 6/9/17). Alle verwendeten Daten, die im Rahmen des medizinisch indizierten Patientenmanagements erhoben wurden, wurden retrospektiv extrahiert und ausgewertet. Die Dokumentation und Auswertung von Daten zur mikrobiologischen Diagnostik und zum subsekquenten Management erfolgte entsprechend des von der KRINKO seit 2012 für neonatologische Intensivstationen geforderten mikrobiellen KoS (KRINKO 2013a).

2.1 Studienpopulation

Zu Beginn der Studie wurden zunächst alle Früh- und Neugeborene, die von 01/2012 bis 12/2012 auf einer NICU in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie der UMG behandelt wurden, mithilfe des HYBASE-Informationssystems der UMG identifiziert. In der UMG werden Früh- und Neugeborene auf zwei NICUs therapiert und betreut, es gibt die neonatologische Intensiv- und Intermediate Care Station sowie die neonatologische Überwachungsstation.

Anschließend wurde das endgültige Patientenkollektiv basierend auf den folgenden, zuvor definierten Einschlusskriterien festgelegt:

- Früh- und Neugeborene, die in der UMG geboren und bis maximal sechs Monate postpartal stationär behandelt wurden;
- Früh- und Neugeborene, die nicht in der UMG geboren und bis maximal einen Monat postpartal stationär behandelt wurden.

Die dazu notwendigen Informationen wurden dem SAP-Informationssystem der UMG entnommen, in welchem alle Patientenkontakte, inklusive stationärer Aufenthalte dokumentiert sind.

2.2 Datenerfassung

Basis für die retrospektive Analyse der Patientenstammdaten sowie für Daten zum stationären Aufenthalt, zu Antiinfektiva-Episoden und mikrobiologischen Resultaten waren die konventionellen Patientenakten aus dem Zentralarchiv der UMG, die im SAP-Informationssystem vorliegenden Routinedaten, zugängliche Befunddaten wie Laborergebnisse und hinterlegte Arztbriefe auf der klinikinternen, webbasierten Integrations- und Kommunikationsplattform *ixserv* sowie das mikrobiologische Laborinformationssystem. Die Erfassung der Daten erfolgte ausschließlich innerhalb der UMG, unter Einhaltung des Datenschutzes und über persönlich geschützte Kennungen.

Die im Rahmen der genannten Datengruppen zuvor definierten und dann erfassten Parameter werden im Folgenden näher beschrieben. Für jede dieser Datengruppen wurde jeweils eine Excel®-Tabelle erstellt und eine Auswertung vorgenommen.

2.2.1 Patientenstammdaten

Anhand der archivierten Patientenakten, weiterer klinischer Befunde aus dem *ixserv* sowie der Routinedaten aus dem SAP-Informationssystem wurden die Stammdaten erhoben (Tabelle 6):

Tabelle 6: Patientenstammdaten

Parameter	Beschreibung
Pseudonymisierte Patientennummer	Um Datenschutz zu gewährleisten
Geburtsdatum	Geburtsdatum, das im SAP hinterlegt ist.
Geburtsgewicht (GG)	Körpergewicht in Gramm des Patienten, das bei Geburt ermittelt wurde.
Geschlecht	Geschlecht des Patienten
Geburtsort UMG	Geburt in der UMG
Geschwister	Geschwisterkinder (inklusive Zwilling bei Mehrlingsgeburt)
Schwangerschaftswoche (SSW)	Anzahl der Wochen der Schwangerschaft bis zur Geburt des Kindes.
Apgar-Score nach einer, fünf und zehn Minuten nach der Geburt	Punktesystem zum Test der Vitalität von Neugeborenen. Er beinhaltet Aussehen, Puls, Muskeltonus, Atmung und Reflexe. Für jeden Parameter können null bis zwei Punkte vergeben werden.
Muttermilch und/oder Formulanahrung	Ernährung mit Muttermilch und/oder Formulanahrung während des stationären Aufenthaltes.
Probiotika	Gabe von Probiotika während des stationären Aufenthaltes.
MRGN-, MRSA- oder VRE-Kolonisation der Mutter vor Entbindung	Jegliche Kolonisation mit 3MRGN, 4MRGN, MRSA oder VRE im Jahr vor der Entbindung zählt, auch wenn es danach einen negativen Befund gab.
MRGN- oder MRSA-Risikofaktor der Mutter	Nur Risikofaktoren, die vor Entbindung vorlagen und den UMG-Screening-Kriterien (s. u.) entsprechen.
Wohnort (Land) der Mutter in den letzten zwei Jahren im Ausland	Angabe des Landes. Ausreichend ist der Wohnort in dem Land, es muss kein Krankenhausaufenthalt vorgelegen haben.
Anzahl der Devices	Maximale Anzahl der Fremdkörper, die zeitgleich im Körper des Patienten waren. Bei Zugängen o. ä. gilt, wie viele zur selben Zeit beim Patienten angelegt waren.
Art der Devices	Genau Auflistung der Devices wie peripherer Venenkatheter (PVK), Magensonde, Tubus o. ä.

Darüber hinaus wurden die in Tabelle 7 gelisteten maternalen Risikofaktoren für eine MRGN- bzw. MRSA-Besiedlung, die den Screening-Kriterien in der UMG entsprechen, berücksichtigt:

Tabelle 7: Maternale MRGN- und MRSA-Risikofaktoren

Risikogruppe	Risikofaktoren
Für MRGN	Patientin mit 3MRGN oder 4MRGN in der Anamnese.
	Ausländische Patientin, die aus besonderem Risikogebiet (Naher oder Mittlerer Osten sowie arabischer Raum, Süd- und Osteuropa, Afrika, Asien, Mittel- und Südamerika) in den letzten sechs Monaten eingereist war.
	Patientin mit Krankenhausaufenthalt im Ausland vor weniger als zwölf Monaten.
Für MRSA	Bekannte MRSA-Anamnese.
	Dialysepatientin.
	Stationärer Aufenthalt (länger als drei Tage) in einem externen Krankenhaus oder einer Rehabilitationseinrichtung in den letzten zwölf Monaten.
	Beruflicher Kontakt zu Tiermastbetrieben.
	Kontakt zu MRSA-Trägern während eines zurückliegenden stationären Aufenthaltes.
	Chronische Hautläsionen (Ulkus, chronische Wunden).
	Chronische Pflegebedürftigkeit (wie insbesondere liegender Katheter).

2.2.2 Daten zum stationären Aufenthalt

Daten zur Stations- und Zimmerbelegung jedes Patienten während des stationären Aufenthalts wurden mithilfe der Routinedaten aus dem SAP-Informationssystem erfasst (Tabelle 8):

Tabelle 8: Daten zum stationären Aufenthalt

Parameter	Beschreibung
Station	Name der Station, auf der sich der Patient befand.
Zimmer	Nummer des Zimmers, in dem sich der Patient befand.
Datum der Aufnahme auf die NICU	Beginn der Belegung des jeweiligen Zimmers.
Datum der Entlassung von der NICU	Ende der Belegung des jeweiligen Zimmers.
Status des Patienten	Verlegung, Entlassung, Tod.

2.2.3 Erfassung von Antiinfektiva-Episoden

Unter einer Antiinfektiva-Episode wird in dieser Arbeit jeglicher systemische Einsatz mit mehr als drei Gaben von identischen Antiinfektiva mit einem Wirkspektrum gegen bakterielle Erreger definiert. Neben Substanzen, Dosierung und Dauer der antiinfektiven Therapie wurden die unten aufgeführten Parameter mithilfe der dokumentierten Stationskurven aus der Patientenakte, den Arztbriefen sowie den Laborergebnissen aus dem *ixserv* erhoben (Tabelle 9):

Tabelle 9: Antiinfektiva-Episoden

Parameter	Beschreibung
Symptombeginn	Startdatum des Einsatzes systemischer Antiinfektiva.
Symptomfreies Intervall [d]	Zeitraum zwischen zwei Antiinfektiva-Episoden.
Antiinfektiva	Substanzen, Dosierung und Dauer der antiinfektiven Therapie.
Indikation für Antiinfektiva-Einsatz	Rechtfertigende Diagnose für den Antiinfektiva-Einsatz.
Körpertemperatur [°C]	Höchste gemessene Abweichung von der Normaltemperatur im Zeitraum von einen Tag vor und fünf Tagen nach Symptombeginn.
Temperaturinstabilität	Mehrmaliges Nachstellen des Inkubators oder Hypothermie im Zeitraum von einen Tag vor und fünf Tagen nach Symptombeginn.
Rekapillarierungszeit ≤ 3 Sekunden	Messparameter zur Beurteilung der Durchblutungssituation und zur orientierenden Einschätzung der Kreislaufsituation des Patienten. *
Apnoen	Neu aufgetretener Atemstillstand oder vermehrte Atemnot > 20 Sekunden. *
Base Excess (BE) [mmol/l]	Höchste Abweichung vom Referenzwert (-2 bis +2 mmol/l). * Der BE ist ein diagnostischer Parameter der Blutgasanalyse (BGA), der eine Aussage über das Säure-Base-Gleichgewicht des Blutes trifft. Ist der BE auf Werte $> +2$ mmol/l erhöht, so liegt eine metabolische Alkalose vor. Eine metabolische Azidose ist gekennzeichnet durch eine stark negativen BE von < -2 mmol/l.
Hyperglykämie	Neu aufgetretener Glukosewert > 140 mg/dl in der BGA. *
CRP [mg/dl]	Höchster Wert. * CRP ist ein Akute-Phase-Protein, dass bei Entzündungen oder Infektionen vermehrt gebildet wird. CRP hat eine hohe Spezifität, steigt allerdings erst spät an (frühestens nach 10 h). Dieser Entzündungsparameter wird bei V. a. eine Infektion 18-24 h nach Behandlungsbeginn verwendet. Bei 50 % der Reifgeborenen steigt das CRP ≥ 10 mg/dl postnatal physiologisch an.
Procalcitonin (PCT) [mg/dl]	Höchster Wert. * PCT ist ein weiterer Entzündungsparameter. PCT steigt besonders früh nach Beginn der Infektion an (etwa nach 4 h) und kann somit früh eine Aussage über eine Infektion geben.
Leukozyten [Anzahl/ μ l Blut]	Höchster Wert. *
Thrombozyten [Anzahl/nl Blut]	Niedrigster Wert. *
I/T-Ratio [%]	Höchster Wert des Verhältnisses von unreifen neutrophilen Granulozyten (Promyelozyten, Metamyelozyten, Myelozyten, Myeloblasten) zur Anzahl der reifen neutrophilen Granulozyten im Differentialblutbild. *
Erhöhter Sauerstoffbedarf	Sauerstoffbedarf ≥ 22 %. *
Instabiler Allgemeinzustand (AZ)	Reduzierter, kritischer AZ. *
Apathie	Zustand der Teilnahmslosigkeit mit mangelnder Erregbarkeit und Unempfindlichkeit gegenüber äußeren Reizen. *
Radiologischer Befund einer Pneumonie	Radiologischer Nachweis neuer oder progressiver Infiltrate, Verschattungen oder Flüssigkeit im Interlobär-/Pleuraspalt.
Sättigungsabfall	Verschlechterung des Gasaustausches mit Anstieg des FiO ₂ -Bedarfs > 10 % innerhalb von 24 h oder durch den Beginn einer mechanischen Ventilation. *
Bradykardie	Neu aufgetretene/ vermehrte Episoden von Herzfrequenz < 80 /min. *
Tachykardie	Neu aufgetretene/ vermehrte Episoden von Herzfrequenz > 200 /min. *
Tachypnoe	Neu aufgetretene/ vermehrte Episoden von Atemfrequenz > 60 /min. *
Eitriges Trachealsekret	Eiter im Trachealsekret. *

Parameter	Beschreibung
Dyspnoe	Neu aufgetretene/ vermehrte Symptome einer erschwerten Atmung wie z. B. Einziehungen, Nasenflügeln oder Stöhnen. *
Absaugen	Mehrmals tägliches Absaugen von Sekret aus den Atemwegen notwendig. *
Radiologische Zeichen einer NEC	Die NEC ist eine hämorrhagisch-nekrotisierende Entzündung der Darmwand. Mindestens eines der folgenden radiologischen Zeichen im Röntgen Abdomen: Pneumatosis intestinalis, Luft in der Pfortader, Pneumoperitoneum.
Klinische Zeichen einer NEC	Mindestens eines der folgenden klinischen Zeichen: Erbrechen, geblähter Bauch, galliger Magenrest, mikroskopischer oder makroskopischer Nachweis von Blut im Stuhl.
Histologischer Befund eines OP-Präparats bei NEC	Mindestens eines der folgenden chirurgischen Zeichen: Umfangreiche Darmnekrose (> 2 cm Darm betroffen), Pneumatosis intestinalis mit oder ohne Perforation.

Legende: * im Zeitraum einen Tag vor und vier Tage nach Symptombeginn

2.2.4 Mikrobiologische Befunde

Die Daten wurden ausschließlich aus dem mikrobiologischen Laborinformationssystem in das der Datenstrukturierung und krankenhaushygienischen Auswertungen dienenden HYBASE-Informationssystem überspielt und von dort ohne Veränderungen kopiert.

Berücksichtigt wurden folgende Daten (Tabelle 10):

Tabelle 10: Mikrobiologische Befunde

Parameter	Beschreibung
Anforderungen	Fragestellung des Arztes (z. B. Untersuchung eines Probenmaterials auf Bakterien und ggf. deren Resistenzen, Antikörper von Viren, Pilze und ggf. deren Resistenzen).
Material	Art des Probenmaterials z. B. Neugeborenen-Screening, oberflächlicher Abstrich, Urin, Blutkultur o. ä.
Lokalisation	Spezifizierte Angabe der Entnahmestellen.
Station	Station, auf der sich der Patient zum Zeitpunkt der Probenentnahme befand.
Datum	Entnahme- und Eingangsdatum in der Mikrobiologie.
Erreger	Genaue Bezeichnung, des im Isolat nachgewiesenen Erregers (z. B. <i>S. aureus</i>).
Status	Positives oder negatives Ergebnis der Laboruntersuchung. Als negativ wurden vom Institut für Medizinische Mikrobiologie Abstriche ohne Erregeranzucht, Erregernachweise der normalen Mundflora sowie der physiologischen Standortflora angegeben. Bei allen anderen Erregernachweisen wurde ein Abstrich als positiv gewertet.
MR-Kennzeichen	Angaben zur Multiresistenz z. B. 3MRGN <i>E. coli</i> .

Des Weiteren wurden, insofern vorliegend, Resultate von Antibiotogrammen miterfasst.

Für den Erregernachweis im Rahmen einer Infektion wird empfohlen, vor Beginn einer antiinfektiven Therapie oder Umstellung einer antiinfektiven Therapie bei jedem einzelnen Früh- und Neugeborenen eine aerobe Blutkultur abzunehmen (Zemlin et al. 2021). In der Neonatologie und Pädiatrie steht dafür eine einzelne aerobe pädiatrische Blutkulturflasche mit einer angepassten Zusammensetzung des Nährmediums zur Verfügung, die in Abhängigkeit vom Körpergewicht mit mindestens 1 ml Blut beimpft werden soll, um die

Sensitivität der Blutkulturdiagnostik zur erhöhen Anaerobier kann zusätzlich noch eine anaerobe Blutkulturflasche bebrütet werden. Es sollte dabei beachtet werden, dass durch die anaerobe Blutkulturflasche nicht nur strikte, sondern auch fakultative Anaerobier, wie *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. und *E. coli* nachgewiesen werden können. Eine spezielle anaerobe Blutkulturflasche für sehr kleine Blutvolumina gibt es bisher nicht (KRINKO 2018b; Schulze und Dudakova 2018).

Im Gegensatz dazu wird bei Erwachsenen bei Sepsis-Verdacht empfohlen ein Blutkulturpaar, bestehend aus einer aeroben und einer anaeroben Blutkulturflasche mit mindestens 10 ml Blut zu beimpfen (Schulze und Dudakova 2018).

2.3 Räumliche Gegebenheiten der universitären neonatalen Intensiv- und Überwachungs-Station

Um mögliche Infektionsgeschehen mit MRE nachvollziehen zu können, ist es von großer Bedeutung, die räumlichen Gegebenheiten auf einer NICU zu berücksichtigen.

Die Intensiv- und Intermediate Care Station der Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie der UMG besteht aus sechs Zimmern mit insgesamt 20 Betten (Abbildung 1)

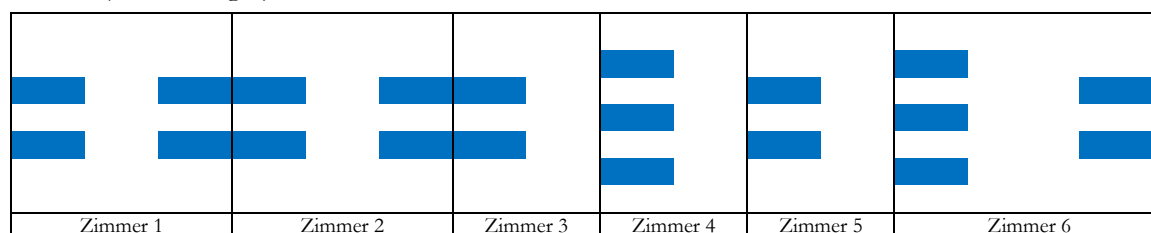


Abbildung 1: Raumplan der kombinierten neonatologisch-pädiatrischen Intensivstation

Die neonatologische Überwachungsstation der Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie der UMG hat fünf Zimmer mit 21 Betten (Abbildung 2).

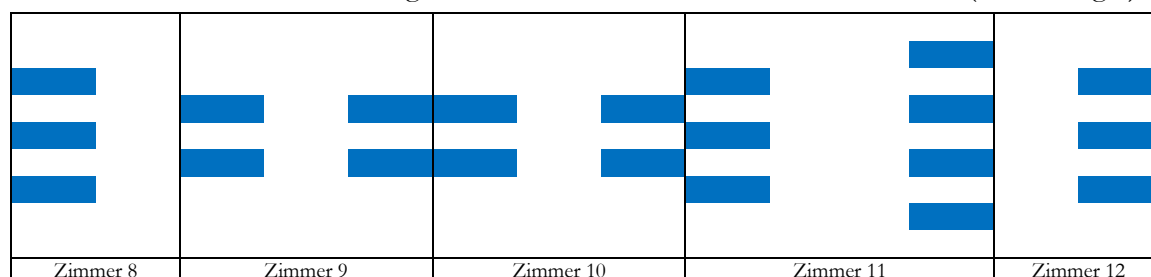


Abbildung 2: Raumplan der neonatologischen Überwachungsstation

Entsprechend den hausinternen Empfehlungen, aber auch der KRINKO-Empfehlungen (KRINKO 2013a), sollten, wenn bei mehreren Patienten auf einer NICU im mikrobiellen KoS ein MRE nachgewiesen wird, individuelle Hygienemaßnahmen eingeleitet werden. Exemplarisch bedeutet dies, dass, wenn ein Patient in Zimmer 1 ein positives Ergebnis für einen 3MRGN-Erreger im mikrobiellen KoS aufweist, die anderen drei Patienten im

Patientenzimmer als 3MRGN-Kontakt-Personen betrachtet werden (Abbildung 3). Sowohl der 3MRGN-positive Patient muss folglich isoliert werden wie auch die 3MRGN-Kontakt-Patienten (Abbildung 4). Würde beispielsweise bei einem Patienten in Zimmer 3 im mikrobiellen KoS ein positiver MRSA-Nachweis erfolgen, müsste das Nachbarbett ebenfalls gesperrt werden (Abbildung 3). Ist ein weiterer Patient in Zimmer 4 positiv auf einen 4MRGN-Erreger gescreent worden, würden die anderen beiden Patienten im selben Zimmer zu 4MRGN-Kontakt-Personen (Abbildung 3). Nach den intern festgelegten Hygienevorgaben müsste der 4MRGN-positive Patient isoliert und die weiteren im Zimmer vorhandenen Bettplätze gesperrt werden. Auch die 4MRGN-Kontakt-Patienten sollten in einem Zimmer kohortenisoliert werden, was aufgrund der eingeleiteten Hygienemaßnahmen eine beispielhaft dargestellte Station vor neue Probleme wegen fehlender Betten/Zimmer stellen könnte (Abbildung 4).

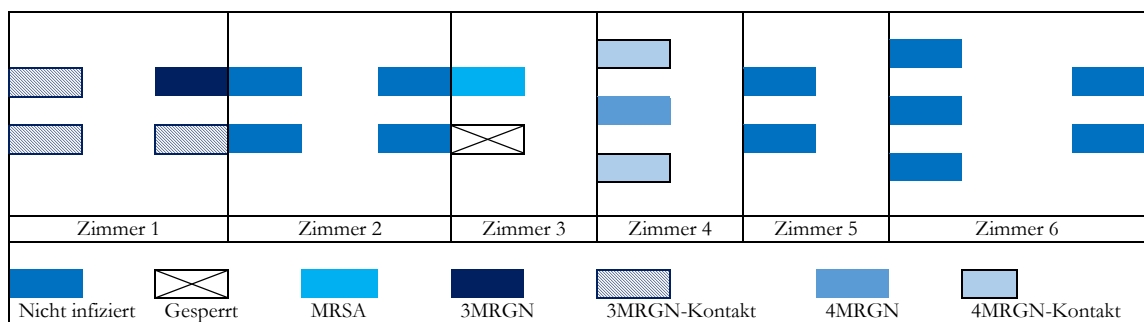


Abbildung 3: Ausgangslage der Bettenbelegung bei multiresistenten Erregernachweisen

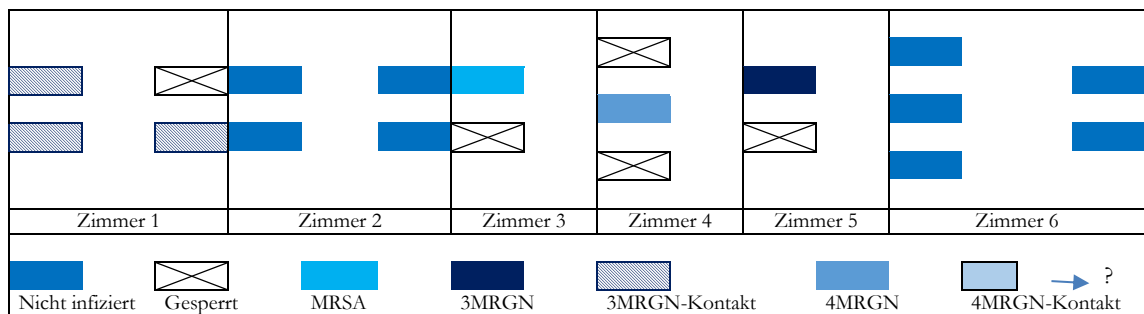


Abbildung 4: Mögliche Konsequenz der Bettenbelegung bei multiresistenten Erregernachweisen

2.4 Statistik

Vor der statistischen Auswertung wurden alle erhobenen Daten pseudonymisiert.

Die erhobenen Daten des mikrobiellen KoS wurden hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV mit einem 95 %-Konfidenzintervall (KI) statistisch mithilfe des Microsoft® Excel®-Programms 2016 ausgewertet. Die Berechnungen erfolgten im Hinblick auf nachfolgende Infektionen mit dem gleichen Erreger.

Die Kennzahlen wurden wie folgt berechnet (Tabelle 11):

Sensitivität: Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses im mikrobiellen KoS bei einem Patienten, der eine Infektion erleidet.

Spezifität: Wahrscheinlichkeit eines negativen Ergebnisses im mikrobiellen KoS bei einem Patienten, der keine Infektion erleidet.

Positiver prädiktiver Wert (PPV): Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Patienten nach einem positiven Ergebnis im mikrobiellen KoS auch tatsächlich eine Infektion mit demselben Erreger auftritt.

Negativer prädiktiver Wert (NPV): Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Patienten nach einem negativen Ergebnis im mikrobiellen KoS auch tatsächlich keine Infektion auftritt.

Tabelle 11: Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktivem Wert

	Krank (n)	Gesund (n)	
KoS positiv	Richtig positiv (R+)	Falsch positiv (F+)	PPV = R+/(F+ plus R+)
KoS negativ	Falsch negativ (F-)	Richtig negativ (R-)	NPV = R-/(F- plus R-)
	Sensitivität = R+/(R+ plus F-)	Spezifität = R-/(R- plus F+)	

Die Berechnung der statistischen Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen (Patienten mit einem GG < 1500 g vs. Patienten mit einem GG ≥ 1500 g) erfolgte mit dem Statistikprogramm GraphPad Prism Version 9.2.0 (332). Dazu wurde der P-Wert bei quantitativen Merkmalen mittels Mann-Whitney-U-Test sowie bei qualitativen Merkmalen mittels Chi-Quadrat-Test und dem exakten Test nach Fisher berechnet. Die Grenze der statistischen Signifikanz in dieser Studie wurde auf einen P-Wert von $p = < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

In die Studie wurden insgesamt 497 Früh- und Neugeborene, welche im Jahr 2012 auf einer NICU der Klinik für Pädiatrische Kardiologie, Intensivmedizin und Neonatologie der UMG therapiert wurden und die in Abschnitt 2.1 erläuterten Einschlusskriterien erfüllten, eingeschlossen.

Da die KRINKO-Empfehlungen initial für Patienten mit einem GG < 1500 g definiert wurden, wurden die erhobenen Daten dieser Patientengruppe denen der Patientengruppe mit einem GG \geq 1500 g in dieser Arbeit gegenübergestellt.

3.1 Datenanalyse

3.1.1 Patientenstammdaten

3.1.1.1 Geburtsgewicht

Das GG war bei 495 (99,6 %) der eingeschlossenen Patienten dokumentiert. Bei 2 (0,4 %) Patienten war ausschließlich das Gewicht zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme einige Tage nach Geburt mit jeweils > 3500g vermerkt. Letztere wurden im Folgenden der Patientengruppe mit \geq 1500 g GG zugeordnet (Tabelle 12).

Tabelle 12: Geburtsgewicht

Geburtsgewicht	Gesamtkollektiv, n = 497 (100 %)
< 1500 g	65 (13,1 %)
< 1000g	28 (5,7 %)
1000g-1499g	37 (7,5 %)
\geq 1500 g	432 (86,9 %)
1500g-1999g	53 (10,7 %)
2000g-2499g	75 (15,2 %)
2500g-2999g	73 (14,7 %)
3000g-3499g	104 (21,0 %)
3500g-3999g	82 (16,6 %)
> 4000g	43 (8,7 %)
n. a.	2 (0,4 %)

3.1.1.2 Geschlecht, Geburtsort und Geschwister

Die Geschlechterverteilung, Ort der Geburt sowie Angaben zu Geschwistern können Tabelle 13 entnommen werden.

Tabelle 13: Geschlecht, Geburtsort und Geschwister

	Gesamtkollektiv, n = 497 (100 %)	Patienten GG < 1500 g, n = 65 (100 %)	Patienten GG ≥ 1500 g, n = 432 (100 %)
Geschlecht			
männlich	282 (56,7 %)	40 (61,5 %)	242 (56,0 %)
weiblich	215 (43,3 %)	25 (38,5 %)	190 (44,0 %)
Geburtsort			
UMG	308 (62,0 %)	61 (93,8 %)	247 (57,2 %)
Anderes Krankenhaus	198 (38,0 %)	4 (6,2 %)	185 (42,8 %)
Geschwister			
Erstgeborene	214 (43,1 %)	21 (32,3 %)	193 (44,7 %)
Geschwister	264 (53,1 %)	44 (67,7 %)	220 (50,9 %)
Zwillingspärchen	33	11	14
Ein Zwillingskind		8	8
Keine Angaben	19 (3,8 %)	0	19 (4,4 %)

3.1.1.3 Schwangerschaftsdauer

Bei 494 (99,4 %) Patienten war die Schwangerschaftsdauer angegeben. Von diesen waren 245 (49,3 %) Frühgeborene mit einer Schwangerschaftsdauer unter 37 Schwangerschaftswochen (SSW). Dieser Gruppe gehörten alle Patienten mit einem GG < 1500 g an. Entsprechend waren Patienten mit einem GG < 1500 g gegenüber Patienten mit einem GG ≥ 1500 g signifikant häufiger Frühgeborene (100 % vs. 41,7 %; $p = < 0,0001$). Weitere 243 (56,3 %) Patienten waren reife Neugeborene mit einer Schwangerschaftsdauer zwischen der vollendeten 37. SSW bis zum Ende der 42. SSW, alle hatten ein GG ≥ 1500 g. Weitere 6 (1,2 %) Patienten dieser Gruppe wurden übertragen (≥ 42 SSW) (Tabelle 14).

Tabelle 14: Schwangerschaftsdauer

	Gesamtkollektiv, n = 497 (100 %)	Patienten GG < 1500 g, n = 65 (100 %)	Patienten GG ≥ 1500 g, n = 432 (100 %)	P-Wert
Frühgeborene	245 (49,3 %)	65 (100 %)	180 (41,7 %)	< 0,0001
≤ 25 SSW	3 (0,6 %)	3 (4,6 %)	0	
25+0 bis 29+6 SSW	43 (8,7 %)	41 (63,1 %)	2 (0,5 %)	
30+0 bis 36+6 SSW	199 (40,0 %)	21 (32,3 %)	178 (41,2 %)	
Reifgeborene	243 (48,9 %)	0	243 (56,3 %)	-
37+0 bis 39+6 SSW	139 (28,0 %)	0	139 (32,2 %)	
40+0 bis 41+6 SSW	104 (20,9 %)	0	104 (24,1 %)	
Übertragene ≥ 42 SSW	6 (1,2 %)	0	6 (1,4 %)	-
n. a.	3 (0,6 %)	0	3 (0,6 %)	-

3.1.1.4 Geburtsgewicht unter Berücksichtigung der Geburtsreife

Das GG unter Berücksichtigung der Geburtsreife zeigt, dass alle 65 Patienten mit einem GG < 1500 g Frühgeborene mit einem durchschnittlichen GG von 1096 g (± 273 g (Standarddeviation (SD))) waren.

Das durchschnittliche GG von Frühgeborenen mit einem GG < 1500 g sowie ≥ 1500 g lag mehr als 1000 g unter dem mittleren GG der Reifgeborenen und Übertragenen der Gruppe

mit einem GG ≥ 1500 g (Tabelle 15). Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gewichtsverteilung zwischen Früh- und Reifgeborenen ($p = < 0,0001$).

Tabelle 15: Geburtsgewicht bezogen auf die Geburtsreife

	Gesamtkollektiv	Patienten GG < 1500 g	Patienten GG ≥ 1500 g	P-Wert
	Mittleres GG \pm SD	Mittleres GG \pm SD	Mittleres GG \pm SD	
Frühgeborene	2035 g \pm 723 g	1096 g \pm 273 g	2374 g \pm 501 g	< 0,0001
Reifgeborene	3477 g \pm 582 g	0	3477 g \pm 582 g	
Übertragene	3437 g \pm 499 g	0	3437 g \pm 499 g	
n. a.	2798 g \pm 563 g	0	2798 g \pm 563 g	

3.1.1.5 Apgar-Score-Werte

Bei Betrachtung der Apgar-Score-Werte zeigt sich, dass mit einer Ausnahme bei allen 65 Patienten mit einem GG < 1500 g alle drei Apgar-Score-Werte angegeben wurden. Bei den Patienten mit einem GG ≥ 1500 g wurden bei 415 (96,1 %) Patienten die Werte notiert. Der initiale Apgar-Score-Wert nach der ersten Lebensminute war bei 345 (79,9 %) Patienten dokumentiert, bei insgesamt 70 (16,2 %) Patienten fehlte diese Angabe.

Die durchschnittlichen Apgar-Score-Werte sind in der nachstehenden Tabelle 16 aufgeführt. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Apgar-Score-Werten nach der ersten, fünften und zehnten Lebensminute ($p = < 0,0001$).

Tabelle 16: Durchschnittliche Apgar-Score-Werte

	Gesamtkollektiv	Patienten GG < 1500 g	Patienten GG ≥ 1500 g	P-Wert
Apgar-Score nach 1 Minute	8 (min. 0; max. 10)	6 (min. 1; max. 10)	8 (min. 0; max. 10)	< 0,0001
Apgar-Score nach 5 Minuten	9 (min. 0; max. 10)	8 (min. 3; max. 10)	9 (min. 0; max. 10)	< 0,0001
Apgar-Score nach 10 Minuten	10 (min. 3; max. 10)	9 (min. 7; max. 10)	10 (min. 3; max. 10)	< 0,0001

3.1.1.6 Ernährung während des stationären Aufenthaltes

Während des stationären Aufenthaltes erhielten von den Patienten mit einem GG < 1500 g 57 (87,7 %) sowohl Muttermilch als auch Formulanahrung. Weitere sechs (9,2 %) Patienten wurden ausschließlich mit Formulanahrung ernährt. Zwei (3,1 %) Patienten verstarben am zweiten Lebenstag und erhielten keine der beiden Nahrungsformen (Tabelle 17).

Bei den Patienten mit einem GG ≥ 1500 g haben 300 (69,4 %) Patienten sowohl Muttermilch als auch Formulanahrung bekommen. Eine alleinige Ernährung mittels Muttermilch erfolgte bei 40 (9,3 %) Patienten, weitere 91 (21,1 %) Patienten wurden nur mit Formulanahrung ernährt. Bei einem (0,2 %) Patienten wurde keine der beiden Nahrungsformen verwendet (Tabelle 17).

Dabei bestand ein signifikanter Unterschied in der Art der Ernährung zwischen den beiden Patientengruppen (Tabelle 17).

Tabelle 17: Ernährungsformen

	Gesamtkollektiv, n = 497 (100 %)	Patienten GG < 1500 g, n = 65 (100 %)	Patienten GG ≥ 1500 g, n = 432 (100 %)	P-Wert
Muttermilch	40 (8,0 %)	0	40 (9,3 %)	-
Formulanahrung	97 (19,5 %)	6 (9,2 %)	91 (21,1 %)	0,0248
Beide Nahrungsformen	357 (71,8 %)	57 (87,7 %)	300 (69,4 %)	0,0023
Keine	3 (0,6 %)	2 (3,1 %)	1 (0,2 %)	0,0058

Probiotika haben 42 (64,6 %) Patienten mit einem GG < 1500 g, sieben (1,6 %) Patienten mit einem GG ≥ 1500 g erhalten.

3.1.1.7 Risiko der Mütter für eine Kolonisation mit MRGN, MRSA sowie VRE

Das Risiko für eine MRGN-, MRSA- und/ oder VRE-Besiedlung der Mütter bestand bei sieben (10,8 %) Patienten mit einem GG < 1500 g, bei 33 (7,6 %) Patienten mit einem GG ≥ 1500 g. Dabei hatten eine (1,5 %) Mutter von einem Patienten mit GG < 1500 g sowie drei (0,6 %) Mütter von Patienten mit einem GG ≥ 1500 g ihren Wohnort in den letzten zwei Jahren im Ausland, hier unter anderem in Afghanistan, Russland, Kasachstan und Pakistan.

Eine Kolonisation mit MRSA, VRE oder MRGN bestand bei keiner Mutter der beiden Patientengruppen.

Bei einem (1,5 %) Patienten mit einem GG < 1500 g, der mit einem 2MRGN NeoPäd besiedelt war sowie bei vier (0,9 %) Patienten mit einem GG ≥ 1500 g, die mit 2MRGN NeoPäd kolonisiert waren, hatten die Mütter ein Risiko für eine MRGN-Besiedlung, waren selbst aber nicht besiedelt. Ein vertikaler Transfer eines Erregers von der Mutter auf ein Früh- oder Neugeborenes hat somit nicht stattgefunden.

3.1.1.8 Devices

Die maximale Anzahl der Devices, die sich simultan im Körper eines Patienten befanden, variierte im Gesamtkollektiv zwischen null und 18. Typische Kombinationen waren dabei bei einer Anzahl von zwei Devices zwei PVK oder einen PVK und eine Magensonde, bei einer Anzahl von drei Devices ein PVK, eine Magensonde und ein ZVK.

Alle Patienten mit einem GG < 1500 g hatten mindestens zwei Devices zeitgleich. Die Anzahl variierte bis zu maximal 14 Devices, wobei 43 (66,1 %) der Patienten drei bis fünf Devices zeitgleich hatte. Sieben (10,8 %) Patienten hatten ≥ 10 Devices zum selben Zeitpunkt.

Von den Patienten mit einem GG ≥ 1500 g hatten 27 (6,3 %) Patienten kein Device während ihres stationären Aufenthaltes, 141 (32,6 %) Patienten hatten exakt ein Device. Eine Anzahl

von insgesamt zwei bis vier Devices pro Patienten wurde bei 218 (50,5 %) Patienten verwendet. Maximal waren bei einem Patienten 18 Devices zeitgleich platziert (Abbildung 5).

Hier zeigt sich, dass Patienten mit einem GG < 1500 g statistisch signifikant mehr Devices zum selben Zeitpunkt hatten als Patienten mit einem GG \geq 1500 g ($p = 0,0108$).

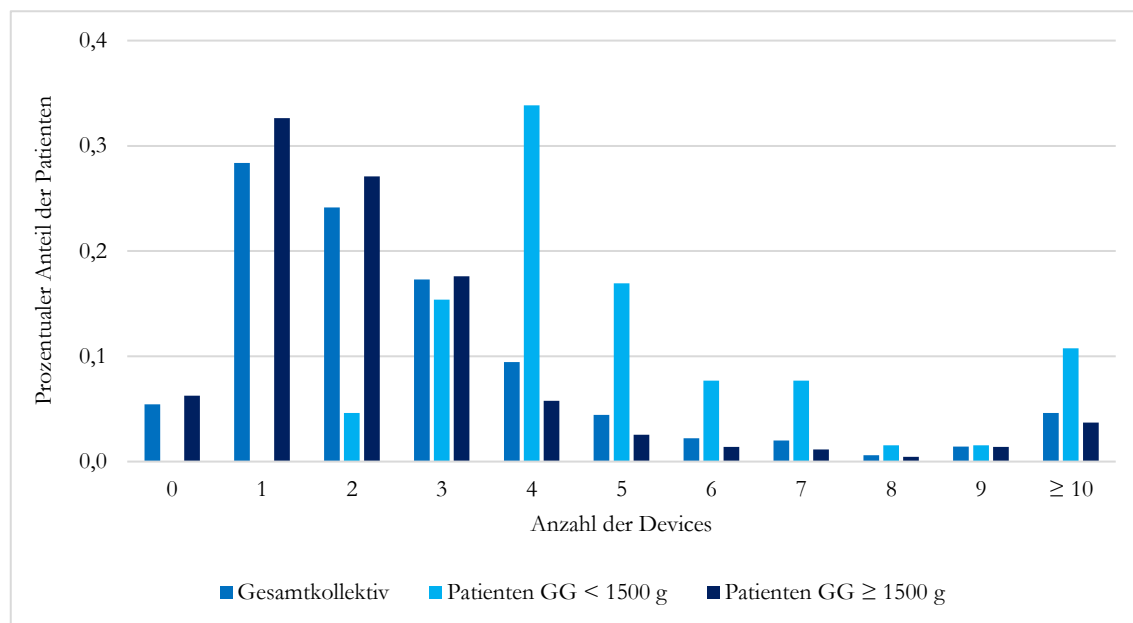


Abbildung 5: Anzahl der Devices pro Patienten

Während des stationären Aufenthaltes der Früh- und Neugeborenen wurden im Jahr 2012 insgesamt 27 verschiedene Arten von Devices eingesetzt. Diese sind gemeinsam mit der absoluten Häufigkeit ihrer jeweiligen Verwendung in Tabelle 18 und Tabelle 19 aufgeschlüsselt dargestellt. In absteigender Reihenfolge waren die am häufigsten verwendeten Device-Arten PVK, Magen-/Duodenalsonden, Beatmungstuben und ZVK (Tabelle 18). Dabei wurde berücksichtigt, dass eine Device-Art bei Patienten teilweise mehrfach zeitgleich platziert war.

Tabelle 18: Häufig verwendete Devices

Art des Devices	Gesamtanzahl der Anwendung der Devices im Jahr 2012	Anzahl der Devices bei Patienten GG < 1500 g	Anzahl der Devices bei Patienten GG ≥ 1500 g
PVK	560	106	454
Magen-/Duodenalsonde	359	78	281
Tubus	188	58	130
Zentrale Zugänge	84	29	55
Blasendauerkatheter (BDK)	41	7	34
Arterien-Katheter	34	6	28
Thoraxdrainage	31	14	17
Rektal Temperatursonde	29	12	17
Pleuradrainage	28	6	22

Tabelle 19: Seltener verwendete Devices

Art des Devices	Gesamtanzahl der Anwendung der Devices im Jahr 2012	Anzahl der Devices bei Patienten GG < 1500 g	Anzahl der Devices bei Patienten GG ≥ 1500 g
Externe Schrittmacherdrähte	14	0	14
Silastikkatheter (peripher zentralvenöser Zugang); Nabelvenenkatheter	26 (13; 13)	13 (6; 7)	13 (6; 7)
Periharddrainage	12	0	12
Substernaldrainage	11	0	11
Arterielle und venöse ECMO-Kanülen	8	0	8
Stomabeutel; Tenkhoffkatheter (für Peritonealdialyse getunnelter Katheter)	12 (6; 6)	3 (3; 0)	9 (3; 6)
Rickhamkapsel (subkutan am Schädel implantiertes, punktierbares Reservoir mit Katheterverbindung zu einem Hirnventrikel)	5	4	1
Geschlossenes Absaugsystem	3	1	2
Trachealkanüle; Gore-Tex®Patch (aus Polytetrafluorethylen bestehender Patch, der biokompatibel ist und eine lange Lebensdauer hat); Nabelarterienkatheter; Venöse Schleuse; Intraossäre Nadel	10 (2; 2; 2; 2; 2)	3 (1; 0; 2; 0; 0)	7 (1; 2; 0; 2; 2)
Wunddrainage; Ventrikulo-peritonealer Shunt	2 (1; 1)	1 (1; 0)	1 (0; 1)

Als Beispiel ist ein Patient mit 16 Devices zu nennen, der zeitgleich einen Tubus, eine Magensonde, zwei PVK, zwei ZVK, einen Arterien-Katheter, zwei ECMO-Kanülen (venös und arteriell), einen externen Pacerdraht, zwei Thoraxdrainagen, eine Perikarddrainage, eine substernale Drainage, einen BDK sowie einen Tenkhoffkatheter hatte.

3.1.2 Häufigkeit der stationären Aufenthalte und Liegezeiten

Von den Patienten mit einem GG < 1500 g hatten 49 (75,4 %) einen durchgehenden, 13 (20,0 %) insgesamt zwei sowie drei Patienten (4,6 %) drei Aufenthalte auf einer NICU. Von den Patienten mit einem GG \geq 1500 g wurden 408 (94,4 %) einmal, 20 (4,6 %) Patienten zweimal und 4 (0,9 %) Patienten dreimal auf einer NICU betreut (Tabelle 20). Somit hatten Patienten mit einem GG < 1500 g signifikant mehr stationäre Aufenthalte als Patienten mit einem GG \geq 1500 g ($p = < 0,0001$).

Tabelle 20: Anzahl stationärer Aufenthalte auf der Neonatalen Intensive Care Unit

	Gesamtkollektiv, n = 497 (100 %)	Patienten GG < 1500 g, n = 65 (100 %)	Patienten GG \geq 1500 g, n = 432 (100 %)	P-Wert
Ein Aufenthalt	457 (92,0 %)	49 (75,4 %)	408 (94,4 %)	< 0,0001
Zwei Aufenthalte	33 (6,6 %)	13 (20,0 %)	20 (4,6 %)	
Drei Aufenthalte	7 (1,4 %)	3 (4,6 %)	4 (0,9 %)	

Während des erfassten Zeitraums sind drei (4,6 %) Patienten mit einem GG < 1500 g sowie vier (0,9 %) mit einem GG \geq 1500 g verstorben.

Im beobachteten Kollektiv war die Sterblichkeitsrate bei den Patienten mit einem GG < 1500 g mit 4,6 % höher als bei den Patienten mit einem GG \geq 1500 g mit 0,9 %, jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,0508$).

Bei 61 (93,8 %) Patienten mit einem GG < 1500 g ging dem ersten stationären Aufenthalt auf der NICU aufgrund des Geburtsortes ein Aufenthalt auf einer der zwei gynäkologisch-geburtshilflichen Stationen der UMG und bei vier (6,2 %) Patienten ein Aufenthalt in einem externen Krankenhaus voraus. Die Aufnahme zum zweiten Aufenthalt erfolgte bei elf (68,8 %) Patienten mit einem GG < 1500 g aus dem häuslichen Umfeld, während fünf (31,2 %) Patienten zuvor auf einer peripheren pädiatrischen Station der UMG behandelt wurden. Die drei (100,0 %) Patienten mit einem dritten stationären Aufenthalt wurden direkt aus dem häuslichen Umfeld auf eine NICU aufgenommen.

Von der Patientengruppe mit einem GG \geq 1500 g ging bei 235 (54,4 %) Patienten dem ersten stationären Aufenthalt auf der NICU ein Aufenthalt auf einer der zwei gynäkologisch-geburtshilflichen Stationen der UMG voraus sowie bei zweien (0,5 %) ein solcher auf einer der peripheren pädiatrischen Station der UMG. Die verbleibenden 195 (45,1 %) Patienten dieser Gruppe wurden unmittelbar aus dem häuslichen Umfeld auf die NICU aufgenommen. Die Aufnahme zum zweiten Aufenthalt auf der NICU erfolgte bei 19 (79,2 %) unmittelbar aus dem häuslichen Umfeld, während fünf (20,8 %) Patienten zuvor auf einer peripheren pädiatrischen Station der UMG betreut wurden. Von den Patienten mit einem dritten stationären Aufenthalt wurden drei (75,0 %) Patienten direkt aus dem häuslichen Umfeld auf

die NICU der UMG aufgenommen, ein (25,0 %) Patient als Übernahme von einer peripheren pädiatrischen Station der UMG.

Die durchschnittliche Liegezeit auf der NICU war bei Patienten mit einem GG < 1500 g beim ersten stationären Aufenthalt signifikant länger als diese der Patienten mit einem GG \geq 1500 g ($60,5 \pm 27,9$ Tage vs. $12,5 \pm 12,7$ Tage; $p = < 0,0001$), während die Dauer des zweiten und dritten stationären Aufenthaltes sich zwischen den beiden Patientengruppen nicht signifikant unterschied (Tabelle 21).

Tabelle 21: Durchschnittliche Liegezeit (in Tagen \pm SD) auf der Neonatalen Intensiv Care Unit

	Gesamtkollektiv	Patienten GG < 1500 g	Patienten GG \geq 1500 g	P-Wert
1. Aufenthalt	18,8 \pm 22,4 Tage	60,5 \pm 27,9 Tage	12,5 \pm 12,7 Tage	< 0,0001
2. Aufenthalt	13,3 \pm 41,3 Tage	21,3 \pm 63,5 Tage	7,0 \pm 9,0 Tage	0,8204
3. Aufenthalt	5,1 \pm 3,1 Tage	4,0 \pm 1,4 Tage	6,0 \pm 3,7 Tage	0,7714

3.1.3 Antiinfektiva-Episoden

Insgesamt wurden 314 (63,2 %) aller Patienten antiinfektiv behandelt, 61 (93,8 %) aus der Gruppe mit einem GG < 1500 g und 253 (58,6 %) aus der Gruppe mit einem GG \geq 1500 g.

Von den Patienten mit einem GG < 1500 g hatten 38 (58,5 %) eine, 23 (35,4 %) mehr als eine antiinfektive Episode, während es von den Patienten mit einem GG \geq 1500 g 236 (54,6 %) respektive 17 (3,9 %) waren (Abbildung 6).

Somit hatten Patienten mit einem GG < 1500 g signifikant häufiger mindestens eine Antiinfektiva-Episode als Patienten mit einem GG \geq 1500 g ($p = < 0,0001$) und ebenfalls deutlich häufiger eine erneute antiinfektive Therapie ($p = < 0,0001$).

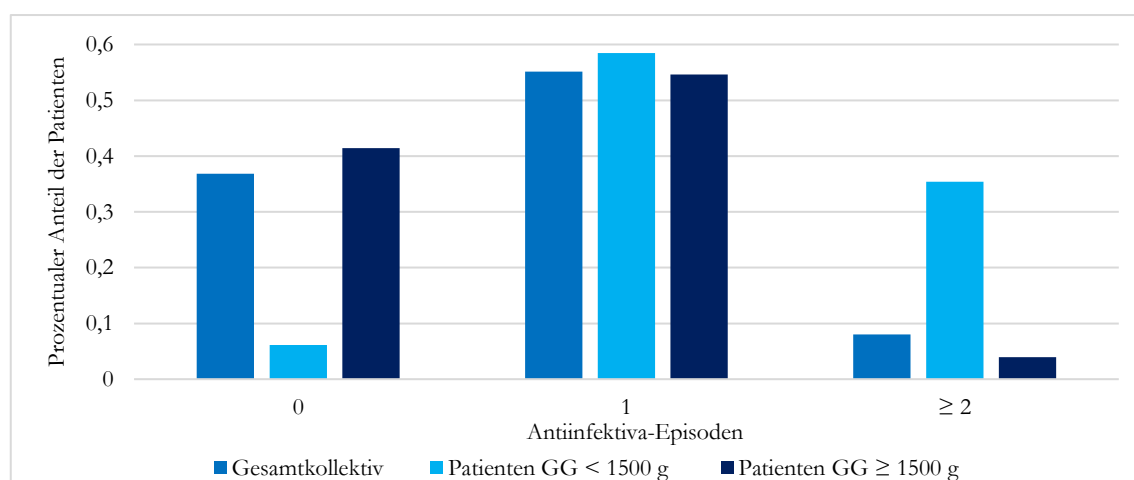


Abbildung 6: Anzahl der Antiinfektiva-Episoden

Bezogen auf das Gesamtkollektiv wurden 385 Antiinfektiva-Episoden dokumentiert. 110 Antiinfektiva-Episoden entfielen auf die Patienten mit einem GG < 1500 g, 275 auf die Patienten mit einem GG \geq 1500 g.

Im Durchschnitt hatten Patienten mit einem GG < 1500 g in unseren Untersuchungsergebnissen 1,7 Antiinfektiva-Episoden, Patienten mit einem GG \geq 1500 g 0,7 Antiinfektiva-Episoden.

3.1.3.1 Zeitpunkt und Indikationsdiagnosen für eine antiinfektive Therapie

Die im Gesamtkollektiv vergebenen Indikationsdiagnosen, die eine antiinfektive Behandlung auslösten, wurden aus der Aktendokumentation entnommen und unter den folgenden sieben Kategorien zusammengefasst:

1. Neonatale Infektion
2. Sepsis
3. Pneumonie
4. NEC
5. Weitere Infektionen: Entzündungen wie Mastitis, Nabelinfektionen o. ä.
6. V. a. oder zum Ausschluss (z. A.) einer Infektion
7. Antiinfektive Therapie vor, während oder nach invasiven Maßnahmen

Bei gemeinsamer Betrachtung aller Antiinfektiva-Episoden nach den zeitlichen Kriterien einer Early-Onset- und/oder Late-Onset-Infektion, zeigt sich, dass der Anteil aller Antiinfektiva-Episoden mit Beginn \leq 72 Stunden nach Geburt wesentlich höher war, als der Anteil aller Antiinfektiva-Episoden mit Beginn > 72 Stunden nach Geburt (265 (84,4 %) Antiinfektiva-Episoden vs. 49 (15,6 %) Antiinfektiva-Episoden). Der Einfluss einer Kaiserschnittentbindung oder eine antiinfektive Gabe der Mutter während der Geburt wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

So lag der Beginn der ersten Antiinfektiva-Episode bei 53 (86,9 %) der Patienten mit einem GG < 1500 g und bei 212 (83,8 %) Patienten mit einem GG \geq 1500 g \leq 72 Stunden nach Geburt und daher im Zeitraum von Early-Onset-Infektionen. Dabei waren bei Patienten mit einem GG < 1500 g in absteigender Reihenfolge die häufigsten Diagnosen eine neonatale Infektion, Sepsis und V. a. oder z. A. einer Infektion (Tabelle 22). Bei Patienten mit einem GG \geq 1500 g erfolgte die erste antiinfektive Gabe \leq 72 Stunden nach Geburt am häufigsten aufgrund einer neonatalen Infektion und bei V. a. oder z. A. einer Infektion (Tabelle 22).

Eine antiinfektive Therapie mit Beginn > 72 Stunden nach Geburt im Rahmen einer Late-Onset-Infektion hatten insgesamt 8 (13,1 %) Patienten mit einem GG < 1500 g, während es 41 (16,2 %) Patienten mit einem GG \geq 1500 g waren. Somit hatten die Früh- und Neugeborenen mit einem GG \geq 1500 g prozentual gesehen häufiger eine Late-Onset-Infektion im Vergleich zur anderen Patientengruppe, der Anteil unterscheidet sich jedoch

nur geringfügig. Die häufigsten Indikationen für den Beginn einer antiinfektiven Therapie > 72 Stunden nach Geburt im Rahmen einer Late-Onset-Infektion waren bei Patienten mit einem GG < 1500 g eine neonatale Infektion oder Sepsis (Tabelle 22), bei Patienten mit einem GG \geq 1500 g etwa zu gleichen Anteilen aufgrund einer neonatalen Infektion, Sepsis, V. a. oder z. A. einer Infektion, im Zusammenhang mit einer invasiven Maßnahme oder einer anderen Infektionsidentität (Tabelle 22).

Dabei bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer ersten Antiinfektiva-Episode im Rahmen einer Early-Onset- und Late-Onset-Infektion zwischen den beiden Patientengruppen ($p = 0,6949$) (Tabelle 22).

Tabelle 22: Zeitpunkt und Diagnosen erster Antiinfektiva-Episoden

Zeitpunkt erster Antiinfektiva-Episoden	Gesamtkollektiv	Patienten GG < 1500 g	Patienten GG \geq 1500 g	P-Wert
Gesamtzahl erster Antiinfektiva-Episoden				
Gesamt	314 (100,0 %)	61 (100,0 %)	253 (100,0 %)	0,6949
\leq 72 h nach Geburt	265 (84,4 %)	53 (86,9 %)	212 (83,8 %)	
> 72 h nach Geburt	49 (15,6 %)	8 (13,1 %)	41 (16,2 %)	
Neonatale Infektion				
Gesamt (% von Gesamtanzahl)	189 (60,2 %)	38 (62,3 %)	151 (59,7 %)	0,2358
\leq 72 h nach Geburt	178 (94,2 %)	34 (89,5 %)	144 (95,4 %)	
> 72 h nach Geburt	11 (5,8 %)	4 (10,5 %)	7 (4,6 %)	
Sepsis				
Gesamt (% von Gesamtanzahl)	24 (7,6 %)	12 (19,7 %)	12 (4,7 %)	0,4003
\leq 72 h nach Geburt	15 (62,5 %)	9 (75,0 %)	6 (50,0 %)	
> 72 h nach Geburt	9 (37,5 %)	3 (25,0 %)	6 (50,0 %)	
Pneumonie				
Gesamt (% von Gesamtanzahl)	5 (1,6 %)	0	5 (2,0 %)	-
\leq 72 h nach Geburt	3 (60,0 %)	0	3 (60,0 %)	
> 72 h nach Geburt	2 (40,0 %)	0	2 (40,0 %)	
NEC				
Gesamt (% von Gesamtanzahl)	1 (0,3 %)	0	1 (0,4 %)	-
\leq 72 h nach Geburt	1 (100,0 %)	0	1 (100,0 %)	
> 72 h nach Geburt	0	0	0	
Weitere Infektionen				
Gesamt (% von Gesamtanzahl)	10 (3,2 %)	1 (1,6 %)	9 (3,6 %)	-
\leq 72 h nach Geburt	0	0	0	
> 72 h nach Geburt	10 (100,0 %)	1 (100,0 %)	9 (100,0 %)	
Verdacht auf/ zum Ausschluss einer Infektion				
Gesamt (% von Gesamtanzahl)	65 (20,7 %)	10 (16,4 %)	55 (21,7 %)	0,3395
\leq 72 h nach Geburt	57 (87,7 %)	10 (100,0 %)	47 (85,5 %)	
> 72 h nach Geburt	8 (12,3 %)	0	8 (14,5 %)	
Antiinfektive Therapie vor, während oder nach invasiven Maßnahmen				
Gesamt (% von Gesamtanzahl)	20 (6,4 %)	0	20 (7,9 %)	-
\leq 72 h nach Geburt	11 (55,0 %)	0	11 (55,0 %)	
> 72 h nach Geburt	9 (45,0 %)	0	9 (45,0 %)	

Weitere erneute Antiinfektiva-Episoden wurden bei Patienten mit einem GG < 1500 g häufiger durchgeführt als bei Patienten mit einem GG \geq 1500 g ($p = < 0,0001$). 49 erneute (69,0 % aller erneuten Antiinfektiva-Episoden) Antiinfektiva-Episoden wurden bei Patienten mit einem GG < 1500 g durchgeführt, während es 22 Antiinfektiva-Episoden bei Patienten mit einem GG \geq 1500 g (31,0 % aller erneuten Antiinfektiva-Episoden) waren. Bei Patienten mit einem GG < 1500 g war die häufigste Indikation einer weiteren antiinfektiven Therapie

eine neonatale Infektion und bei Patienten mit einem GG ≥ 1500 g im Rahmen von invasiven Maßnahmen (Abbildung 7).

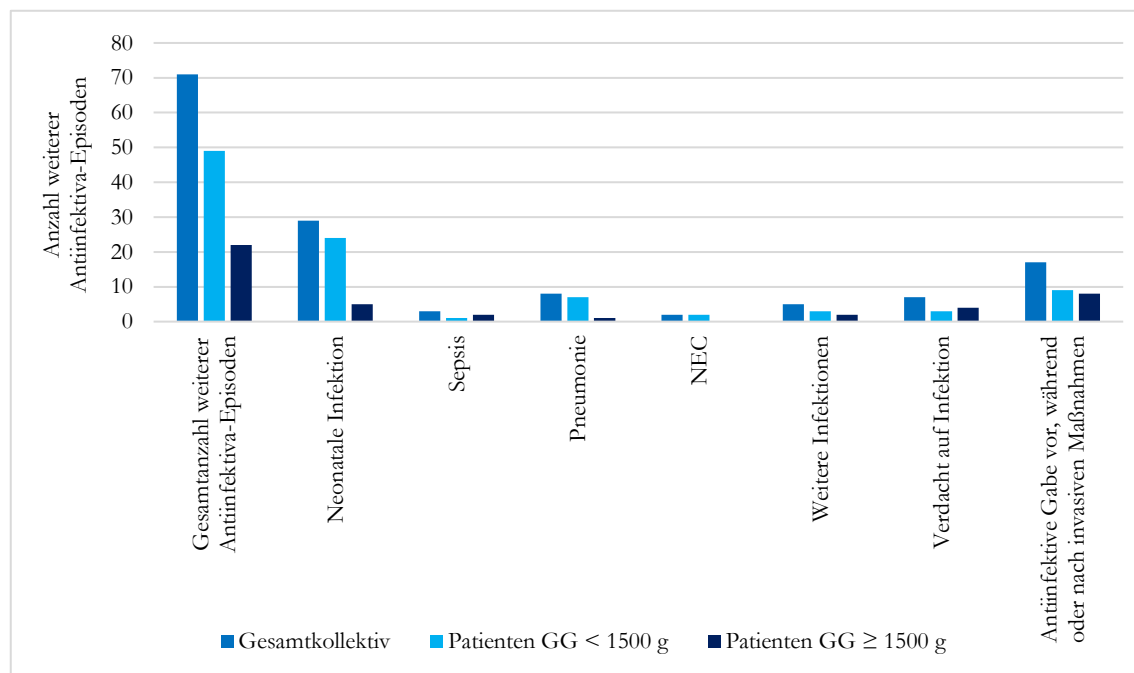


Abbildung 7: Weitere Antiinfektiva-Episoden und Diagnosen

3.1.3.2 Nosokomiale Infektionen

Um zu evaluieren, ob es sich um eine nosokomiale Infektion, nach der in Abschnitt 1.1 genannten Definition handelt, wurde der Tag der stationären Aufnahme mit dem Beginn der ersten Antiinfektiva-Episode verglichen. Patienten mit einem GG < 1500 g hatten im Vergleich zu Patienten mit einem GG ≥ 1500 g anteilig mehr nosokomial erworbene Infektionen (6 nosokomiale Infektionen (9,8 %) vs. 8 nosokomiale Infektionen (3,2 %); $p = 0,0350$).

Alle weiteren Antiinfektiva-Episoden mit einem symptomfreien Intervall innerhalb des ersten Aufenthaltes konnten ebenfalls einer nosokomialen Infektion zugeordnet werden, dies waren bei Patienten mit einem GG < 1500 g 36 Antiinfektiva-Episoden, bei Patienten mit einem GG ≥ 1500 g 14 Antiinfektiva-Episoden. Insgesamt gab es demnach signifikant mehr nosokomiale Infektionen bei Patienten mit einem GG < 1500 g ($p = < 0,0001$).

Bei einem zweiten Aufenthalt konnten bei Patienten mit einem GG < 1500 g acht Antiinfektiva-Episoden, bei Patienten mit einem GG ≥ 1500 g eine Antiinfektiva-Episode als nosokomial angesehen werden, was keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ausmacht ($p = 0,4286$). Bei einem dritten stationären Aufenthalt gab es keine nosokomialen Antiinfektiva-Episoden.

3.1.3.3 Dauer der antiinfektiven Therapie

Die Dauer der antiinfektiven Therapie betrug bei der ersten oder einzigen Antiinfektiva-Episode im Rahmen einer Early-Onset- oder Late-Onset-Infektion im Mittel $7,8 \pm 4,6$ Tage. Patienten mit einem GG < 1500 g wurden durchschnittlich einen Tag länger antiinfektiv therapiert als Patienten mit einem GG ≥ 1500 g ($8,6 \pm 6,2$ Tage vs. $7,6 \pm 4,1$ Tage; $p = 0,0914$). Sepsen erforderten bei beiden Patientengruppen die längste antiinfektive Therapie ($13,4 \pm 11,3$ Tage vs. $13,8 \pm 7,4$ Tage, $p = 0,3786$). Neonatale Infektionen wurden bei beiden Patientengruppen in etwa eine Woche lang behandelt ($7,9 \pm 3,4$ Tage vs. $7,7 \pm 2,6$ Tage; $p = 0,7161$). Die Länge der Therapie erfolgte demnach in Anlehnung an die in Abschnitt 1.2.6 beschriebenen Empfehlungen. Die kürzeste antiinfektive Therapie erfolgte bei beiden Patientengruppen bei V. a. oder z. A. einer Infektion, wobei Patienten mit einem GG < 1500 g signifikant länger ($6,4 \pm 1,9$ Tage vs. $4,6 \pm 2,9$ Tage; $p = 0,0081$) behandelt wurden (Abbildung 8). Dabei wich die Therapielänge beim V. a. oder z. A. einer Infektion um zwei bis vier Tage nach den oben genannten Leitlinien-Empfehlungen ab.

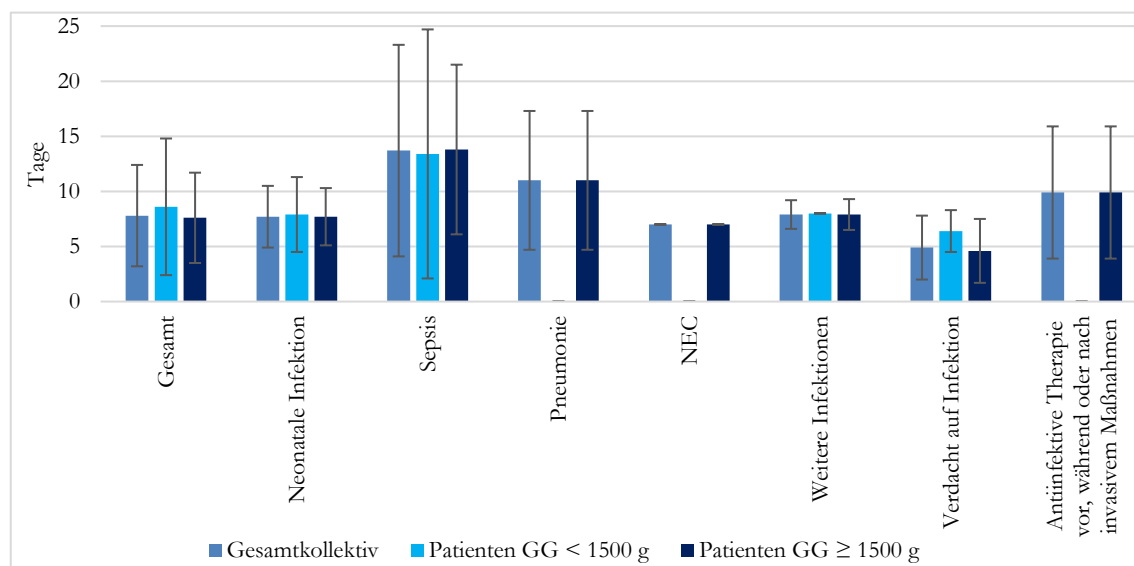


Abbildung 8: Durchschnittliche Dauer der ersten Antiinfektiva-Therapie

Die durchschnittliche Dauer weiterer erneuter Antiinfektiva-Episode betrug $9,3 \pm 9,9$ Tage (Abbildung 9). Zwischen den beiden Patientengruppen bestand kein signifikanter Unterschied in der Dauer weiterer Antiinfektiva-Episoden ($p = 0,5352$).

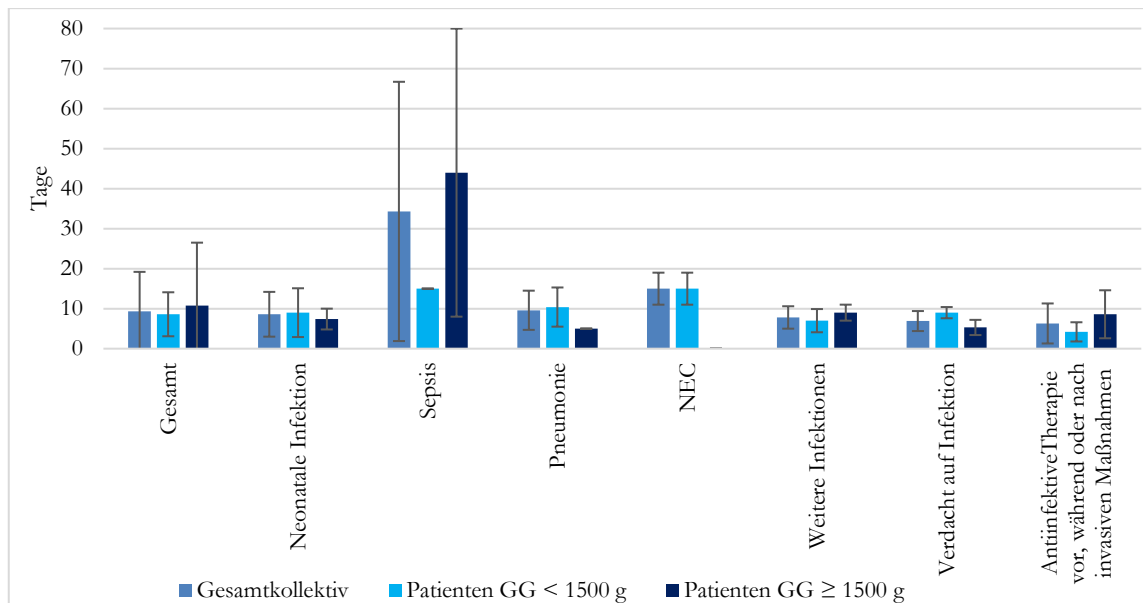


Abbildung 9: Durchschnittliche Dauer weiterer Antiinfektiva-Therapien

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Dauer einer ersten oder einzigen Antiinfektiva-Episode im Vergleich zu weiteren Antiinfektiva-Episoden ($p = 0,3176$).

3.1.3.4 Antiinfektiva

Der Einsatz der Antiinfektiva erfolgte auf Basis der in der Einleitung unter Abschnitt 1.2.6 beschriebenen, 2012 gültigen SOP.

So wurden sowohl Patienten mit einem GG < 1500 g als auch Patienten mit einem GG ≥ 1500 g gemäß der ersten Stufe bei einer ersten Antiinfektiva-Episode mit Ampicillin/ Cefotaxim bzw. Ampicillin/ Cefotaxim/ Gentamicin therapiert, wobei vor allem im Rahmen einer Early-Onset-Infektion die Kombination Ampicillin/ Cefotaxim deutlich häufiger bei Patienten mit einem GG ≥ 1500 g verabreicht wurde ($p = < 0,0001$), die Kombination Ampicillin/ Cefotaxim/ Gentamicin hingegen signifikant häufiger bei Patienten mit einem GG < 1500 g ($p = < 0,0001$). In einigen Fällen wurde bei beiden Patientengruppen eine Therapie eskaliert oder es erfolgte der Beginn einer antiinfektiven Therapie mit einer höheren Stufe des SOP. Bei beiden Patientengruppen erfolgte die alleinige antiinfektive Therapie mit Ampicillin/ Cefotaxim insbesondere bei einer neonatalen Infektion, v. a. oder z. A. einer Infektion oder bei sonstigen Infektionen. Bei einer Sepsis wurde vor allem die Kombination Ampicillin/ Cefotaxim/ Gentamicin gegeben oder es erfolgte eine Eskalation. Im Zusammenhang mit einer invasiven Maßnahme wurde häufig ein Cephalosporin der 3. Generation verabreicht (Tabelle 23).

Tabelle 23: Antiinfektiva erster Antiinfektiva-Episoden

Antiinfektiva erster Antiinfektiva-Episoden	Gesamtkollektiv	Patienten GG < 1500 g	Patienten GG ≥ 1500 g	P-Wert
Ampicillin/ Cefotaxim Gesamt (% von Gesamtanzahl erster Antiinfektiva-Episoden)	212 (67,5 %)	26 (42,6 %)	186 (73,5 %)	< 0,0001
≤ 72 h nach Geburt	187 (88,2 %)	22 (84,6 %)	165 (88,7 %)	
> 72 h nach Geburt	25 (11,8 %)	4 (15,4 %)	21 (11,3 %)	
Ampicillin/ Cefotaxim/ Gentamicin Gesamt (% von Gesamtanzahl erster Antiinfektiva-Episoden)	56 (17,8 %)	25 (41,0 %)	31 (12,3 %)	< 0,0001
≤ 72 h nach Geburt	54 (96,4 %)	24 (96,0 %)	30 (96,8 %)	
> 72 h nach Geburt	2 (3,6 %)	1 (4,0 %)	1 (3,2 %)	
Ampicillin/ Cefotaxim erweitert/ kombiniert mit einem oder mehreren der folgenden Antiinfektiva: Ceftazidim/ Erythromycin/ Fluoxacillin/ Linezolid/ Meropenem/ Metronidazol/ Rifampicin/ Tobramycin/ Vancomycin Gesamt (% von Gesamtanzahl erster Antiinfektiva-Episoden)	6 (1,9 %)	0	6 (2,4 %)	-
≤ 72 h nach Geburt	4 (66,7 %)	0	4 (66,7 %)	
> 72 h nach Geburt	2 (33,3 %)	0	2 (33,3 %)	
Ampicillin/ Cefotaxim/ Gentamicin erweitert/ kombiniert mit einem oder mehreren der folgenden Antiinfektiva: Ceftazidim/ Erythromycin/ Linezolid/ Meropenem/ Metronidazol/ Tobramycin/ Vancomycin Gesamt (% von Gesamtanzahl erster Antiinfektiva-Episoden)	16 (5,1 %)	7 (11,5 %)	9 (3,6 %)	-
≤ 72 h nach Geburt	15 (93,8 %)	7 (100,0 %)	8 (88,9 %)	
> 72 h nach Geburt	1 (6,3 %)	0	1 (11,1 %)	
Cefotaxim Gesamt (% von Gesamtanzahl erster Antiinfektiva-Episoden)	10 (3,2 %)	0	10 (4,0 %)	-
≤ 72 h nach Geburt	3 (30,0 %)	0	3 (30,0 %)	
> 72 h nach Geburt	7 (70,0 %)	0	7 (70,0 %)	
Cefotaxim erweitert/ kombiniert mit einem oder mehreren der folgenden Antiinfektiva: Ampicillin/ Sulbactam/ Ceftazidim/ Fluoxacillin/ Linezolid/ Meropenem/ Metronidazol/ Rifampicin/ Tobramycin/ Vancomycin Gesamt (% von Gesamtanzahl erster Antiinfektiva-Episoden)	12 (3,8 %)	3 (4,9 %)	9 (3,6 %)	-
≤ 72 h nach Geburt	2 (16,7 %)	0	2 (22,2 %)	
> 72 h nach Geburt	10 (83,3 %)	3 (100,0 %)	7 (77,8 %)	
Ceftazidim/ Tobramycin Gesamt (% von Gesamtanzahl erster Antiinfektiva-Episoden)	1 (0,3 %)	0	1 (0,4 %)	-
≤ 72 h nach Geburt	0	0	0	
> 72 h nach Geburt	1 (100,0 %)	0	1 (100,0 %)	
Meropenem/ Vancomycin Gesamt (% von Gesamtanzahl erster Antiinfektiva-Episoden)	1 (0,3 %)	0	1 (0,4 %)	-
≤ 72 h nach Geburt	0	0	0	
> 72 h nach Geburt	1 (100,0 %)	0	1 (100,0 %)	

Bei erneuten Antiinfektiva-Episoden zeigt sich, dass bei Patienten mit einem GG < 1500 g nicht signifikant häufiger mit einer höheren Stufe nach SOP begonnen wurde, eine Eskalation durch eine andere Kombination oder mit Antiinfektiva einer noch höheren Stufe erfolgte als bei Patienten der anderen Gruppe ($p = 0,2756$). Nur bei einer geringen Anzahl von Patienten beider Patientengruppen wurde eine Therapie gemäß der ersten Stufe mit Ampicillin/ Cefotaxim oder Ampicillin/ Cefotaxim/ Gentamicin eingeleitet. Des Weiteren kamen abweichend von der SOP Antiinfektiva zur alleinigen Therapie oder zur Eskalation zum Einsatz (Tabelle 24).

Tabelle 24: Antiinfektiva weiterer Antiinfektiva-Episoden

Antiinfektiva weiterer Antiinfektiva-Episoden	Gesamtkollektiv	Patienten GG < 1500 g	Patienten GG ≥ 1500 g	P-Wert
Erste Stufe der SOP	11 (15,5 %)	8 (16,3 %)	3 (13,6 %)	0,2756
Therapie-Eskalation	40 (56,3 %)	30 (61,2 %)	10 (45,5 %)	
Einzel-Therapie	20 (28,2 %)	11 (22,4 %)	9 (40,9 %)	

3.1.3.5 Mit Antiinfektiva-Episoden assoziierte klinische Parameter

Mit Antiinfektiva-Episoden assoziierte Parameter sind bezogen auf die Antiinfektiva-Episoden im Gesamtkollektiv (n = 385 bei 314 Patienten), bei Patienten mit einem GG < 1500 g (n = 110 bei 61 Patienten) und bei Patienten mit einem GG ≥ 1500 g (n = 275 bei 253 Patienten) in Tabelle 25 dargestellt. Dabei lassen sich statistisch signifikante Unterschiede insbesondere für die Körpertemperatur, vermehrte Apnoen, Hypoglykämien, erhöhten Sauerstoffbedarf, Tachypnoe und Dyspnoe und Bradykardien bei Patienten mit einem GG < 1500 g im Vergleich zur anderen Gruppe beobachten (Tabelle 25).

Tabelle 25: Mit Antiinfektiva-Episoden assoziierte Parameter

Parameter	Gesamtanzahl der Antiinfektiva-Episoden, n = 385 (100 %)	Anzahl der Antiinfektiva-Episoden bei Patienten GG < 1500 g, n = 110 (100 %)	Anzahl der Antiinfektiva-Episoden bei Patienten GG ≥ 1500 g, n = 275 (100 %)	P-Wert
Körpertemperatur				< 0,0001
Fieber ≥ 38°C	126 (32,7 %)	55 (50,0 %)	71 (25,8 %)	
Temperatur > 36 °C bis < 38 °C	256 (66,5 %)	55 (50,0 %)	201 (73,1 %)	
Hypothermie ≤ 36 °C	3 (0,8 %)	0	3 (1,1 %)	
Temperaturinstabilität				< 0,0001
Ja	199 (51,7 %)	81 (73,6 %)	118 (42,9 %)	
Nein	186 (48,3 %)	29 (26,4 %)	157 (57,1 %)	
Rekapillarierungszeit ≤ 3 Sekunden				0,0002
Ja	53 (13,8 %)	3 (2,7 %)	50 (18,2 %)	
Nein	14 (3,6 %)	3 (2,7 %)	11 (4,0 %)	
Keine Angaben	318 (82,6 %)	104 (94,5 %)	214 (77,8 %)	
Apnoe				< 0,0001
Ja	127 (33,0 %)	74 (67,3 %)	53 (19,3 %)	
Nein	258 (67,0 %)	36 (32,7 %)	222 (80,7 %)	
BE				0,0555
< -2mmol/l	191 (49,6 %)	58 (52,7 %)	133 (48,4 %)	
-2 bis +2mmol/l	62 (16,1 %)	9 (8,2 %)	53 (19,3 %)	
> 2mmol/l	124 (32,2 %)	41 (37,3 %)	83 (30,2 %)	
Keine Angaben	8 (2,1 %)	2 (1,8 %)	6 (2,2 %)	
Hyperglykämie				< 0,0001
Ja	103 (26,8 %)	49 (44,5 %)	54 (19,6 %)	
Nein	279 (72,5 %)	61 (55,5 %)	218 (79,3 %)	
Keine Angaben	3 (0,8 %)	0	3 (1,1 %)	
CRP				0,7191
≥ 20 mg/dl	82 (21,3 %)	23 (20,9 %)	59 (21,5 %)	
< 20 mg/dl	293 (76,1 %)	83 (75,5 %)	210 (76,4 %)	
Keine Angaben	10 (2,6 %)	4 (3,6 %)	6 (2,2 %)	
PCT				0,5811
Ja	345 (89,6 %)	97 (88,2 %)	248 (90,2 %)	
Nein	0	0	0	
Keine Angaben	40 (10,4 %)	13 (11,8 %)	27 (9,8 %)	
Leukozyten				0,0123
≥ 5/μl	60 (15,6 %)	9 (8,2 %)	51 (18,5 %)	
< 5/μl	0	0	0	
Keine Angaben	325 (84,4 %)	101 (91,8 %)	224 (81,5 %)	
Thrombozyten				0,0251
≥ 100/nl	60 (15,6 %)	9 (8,2 %)	51 (18,5 %)	
< 100/nl	2 (0,5 %)	0	2 (0,7 %)	
Keine Angaben	323 (83,9 %)	101 (91,8 %)	222 (80,7 %)	
I/T-Ration				0,4883
> 0,2	8 (2,1 %)	3 (2,7 %)	5 (1,8 %)	
≤ 0,2	13 (3,4 %)	2 (1,8 %)	11 (4,0 %)	
Keine Angaben	364 (94,5 %)	105 (95,5 %)	259 (94,2 %)	
Erhöhter Sauerstoffbedarf				< 0,0001
Ja	182 (47,3 %)	90 (81,8 %)	92 (33,5 %)	
Nein	203 (52,7 %)	20 (18,2 %)	183 (66,5 %)	

Parameter	Gesamtanzahl der Antinfektiva-Episoden, n = 385 (100 %)	Anzahl der Antinfektiva-Episoden bei Patienten GG < 1500 g, n = 110 (100 %)	Anzahl der Antinfektiva-Episoden bei Patienten GG ≥ 1500 g, n = 275 (100 %)	P-Wert
Instabiler AZ				< 0,0001
Ja	26 (6,8 %)	21 (19,1 %)	5 (1,8 %)	
Nein	359 (93,2 %)	89 (80,9 %)	270 (98,2 %)	
Apathie				-
Ja	1 (0,3 %)	0	1 (0,4 %)	
Nein	384 (99,7 %)	110 (100,0 %)	274 (99,6 %)	
Radiologischer Befund einer Pneumonie				0,3591
Ja	6 (1,6 %)	3 (2,7 %)	3 (1,1 %)	
Nein	379 (98,4 %)	107 (97,3 %)	272 (98,9 %)	
Sättigungsabfall				< 0,0001
Ja	195 (50,6 %)	90 (81,8 %)	105 (38,2 %)	
Nein	190 (49,4 %)	20 (18,2 %)	170 (61,8 %)	
Bradykardie				< 0,0001
Ja	152 (39,5 %)	77 (70,0 %)	75 (27,3 %)	
Nein	233 (60,5 %)	33 (30,0 %)	200 (72,7 %)	
Tachykardie				0,0006
Ja	24 (6,2 %)	15 (13,6 %)	9 (3,3 %)	
Nein	361 (93,8 %)	95 (86,4 %)	266 (96,7 %)	
Tachypnoe				< 0,0001
Ja	270 (70,1 %)	97 (88,2 %)	173 (62,9 %)	
Nein	115 (30,0 %)	13 (11,8 %)	102 (37,1 %)	
Eitriges Trachealsekret				0,2857
Ja	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	0	
Nein	384 (99,7 %)	109 (99,1 %)	275 (100,0 %)	
Dyspnoe				< 0,0001
Ja	113 (29,4 %)	54 (49,1 %)	59 (21,5 %)	
Nein	272 (70,6 %)	56 (50,9 %)	216 (78,5 %)	
Absaugen				< 0,0001
Ja	155 (40,3 %)	81 (73,6 %)	74 (26,9 %)	
Nein	230 (59,7 %)	29 (26,4 %)	201 (73,1 %)	
Radiologischer Befund mit einer NEC				0,2857
Ja	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	0	
Nein	384 (99,7 %)	109 (99,1 %)	275 (100,0 %)	
Klinische Zeichen einer NEC				0,1976
Ja	3 (0,8 %)	2 (1,8 %)	1 (0,4 %)	
Nein	382 (99,2 %)	108 (98,2 %)	274 (99,6 %)	
Histologischer Befund einer NEC				-
Ja	0	0	0	
Nein	385 (100,0 %)	110 (100,0 %)	275 (100,0 %)	

3.1.4 Untersuchungsergebnisse und Umsetzung des mikrobiellen Kolonisationsscreening

Von den 497 eingeschlossenen Patienten im Jahr 2012 wurden 2958 Abstriche im Rahmen des mikrobiellen KoS durchgeführt. Daraus wurden insgesamt 4681 mikrobiologische Untersuchungsergebnisse ermittelt. Darunter waren insgesamt 4180 (89,3 %) positive und 501 (10,7 %) negative Screeningergebnisse.

Zum routinemäßigen mikrobiellen KoS gehören insbesondere die Abstriche aus dem Anus sowie dem Nasen-Rachen-Raum.

Im Jahr 2012 wurden die meisten Abstriche am Anus entnommen. Patienten mit einem GG < 1500 g hatten signifikant mehr positive Screeningergebnisse von den Anus-Abstrichen als Patienten der anderen Patientengruppe ($p = < 0,0001$).

Bei den Nasen-Rachen-Abstrichen konnte hingegen kein signifikanter Unterschied in der Anzahl positiver Screeningergebnisse zwischen beiden Patientengruppen festgestellt werden ($p = 0,8121$) (Tabelle 26).

Tabelle 26: Anzahl und Ergebnisse mikrobieller Kolonisationscreenings für das Jahr 2012: häufige Lokalisationen

	Gesamtkollektiv	Patienten GG < 1500 g	Patienten GG \geq 1500 g	P-Wert
Alle Entnahmeorte				
Gesamtanzahl entnommener KoS	2958 (100%)	1085 (36,7 %)	1873 (63,3 %)	
Anzahl aller KoS-Ergebnisse (%) *	4681 (100%)	1858 (39,7 %)	2823 (60,3 %)	
Positiv (% von Gesamt)	4180 (89,3 %)	1701 (91,6 %)	2479 (87,8 %)	< 0,0001
Negativ (% von Gesamt)	501 (10,7 %)	157 (8,4 %)	344 (12,2 %)	
Anus				
Anzahl entnommener KoS (% von Gesamt)	1256 (42,5 %)	510 (17,2 %)	746 (25,2 %)	
Anzahl KoS-Ergebnisse (%) *	2292 (49,0 %)	978 (20,9 %)	1314 (28,1 %)	
Positiv (% von KoS Anus)	2185 (95,3 %)	954 (97,5 %)	1231 (93,7 %)	< 0,0001
Negativ (% von KoS Anus)	107 (4,7 %)	24 (2,5 %)	83 (6,3 %)	
Nase/ Rachen				
Anzahl entnommener KoS (% von Gesamt)	1237 (41,8 %)	512 (17,3 %)	725 (24,5 %)	
Anzahl KoS-Ergebnisse (%) *	1865 (39,8 %)	812 (17,3 %)	1053 (22,5 %)	
Positiv (% von KoS Nase/ Rachen)	1687 (90,5 %)	733 (90,3 %)	954 (90,6 %)	0,8121
Negativ (% von KoS Nase/ Rachen)	178 (9,5 %)	79 (9,7 %)	99 (9,4 %)	

Legende: * von allen Kolonisationscreeningergebnissen

Das mikrobielle KoS wurde auf der NICU an der UMG zum Teil erweitert auf Abstriche vom Ohr oder Nabel sowie auf respiratorisches und Magen-Sekret. Dies basierte auf theoretischen Überlegungen der UMG. Bis auf das respiratorische Trachealsekret wurden diese Screeninglokalisationen nicht in den KRINKO-Empfehlungen erwähnt. Ohr-Abstriche wurden mit am häufigsten untersucht. So gab es dabei deutlich mehr negative Screeningergebnisse bei Patienten mit einem GG < 1500 g als bei Patienten mit einem GG \geq 1500 g ($p = < 0,0001$). Ein mikrobielles KoS vom Nabel, von respiratorischem Sekret und Magensaft erfolgte seltener (Tabelle 27).

Tabelle 27: Anzahl und Ergebnisse mikrobieller Kolonisationsscreenings für das Jahr 2012: seltenere Lokalisationen

	Gesamtkollektiv	Patienten GG < 1500 g	Patienten GG ≥ 1500 g	P-Wert
Ohr				
Anzahl entnommener KoS (% von Gesamt)	453 (15,3 %)	61 (2,1 %)	392 (13,3 %)	< 0,0001
Anzahl KoS-Ergebnisse (%) *	506 (10,8 %)	66 (1,4 %)	440 (9,4 %)	
Positiv (% von KoS Ohr)	293 (57,9 %)	13 (19,7 %)	280 (63,6 %)	
Negativ (% von KoS Ohr)	213 (42,1 %)	53 (81,3 %)	160 (36,4 %)	
Nabel				
Anzahl entnommener KoS (% von Gesamt)	8 (0,3 %)	1 (0,03 %)	7 (0,2 %)	-
Anzahl KoS-Ergebnisse (%) *	14 (0,3 %)	1 (0,02 %)	13 (0,3 %)	
Positiv (% von KoS Nabel)	14 (100,0 %)	1 (100 %)	13 (100,0 %)	
Negativ (% von KoS Nabel)	0	0	0	
Respiratorisches Sekret				
Anzahl entnommener KoS (% von Gesamt)	2 (0,1 %)	1 (0,03 %)	1 (0,03 %)	-
Anzahl KoS-Ergebnisse (%) *	2 (0,04 %)	1 (0,02 %)	1 (0,02 %)	
Positiv (% von KoS Resp. Sekret)	1 (50,0 %)	0	1 (100,0 %)	
Negativ (% von KoS Resp. Sekret)	1 (50,0 %)	1 (100,0 %)	0	
Magen-Sekret				
Anzahl entnommener KoS (% von Gesamt)	2 (0,1 %)	0	2 (0,1 %)	-
Anzahl KoS-Ergebnisse (%) *	2 (0,04 %)	0	2 (0,4 %)	
Positiv (% von KoS Magen-Sekret)	0		0	
Negativ (% von KoS Magen-Sekret)	2 (100,0 %)		2 (100,0 %)	

Legende: * von allen Kolonisationsscreeningergebnissen

Die Entnahmeorte des ersten mikrobiellen KoS auf der NICU vom Gesamtkollektiv waren in absteigender Reihenfolge am häufigsten Abstriche von Ohr (428 (47,8 %)), Anus (236 (26,3 %)) und dem Nasen-Rachen-Raum (225 (25,1 %)). Bei 245 (49,3 %) Patienten des Gesamtkollektivs war das Ohr der alleinige Entnahmeort des ersten mikrobiellen KoS, auch, wenn wie oben beschrieben, Ohr-Abstriche nicht zum mikrobiellen KoS der KRINKO-Empfehlungen zählen. Dabei zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei den positiven Screeningergebnissen zwischen den beiden Patientengruppen ($p = < 0,0001$). Tabelle 28 zeigt die Anzahl durchgeführter erster mikrobieller KoS sowie deren Ergebnisse für alle und die einzelnen Entnahmeorte bezogen auf den ersten stationären Aufenthalt. Bezogen auf die Resultate aller Entnahmeorte wiesen Patienten mit einem GG < 1500 g im ersten mikrobiellen KoS signifikant mehr negative Screeningergebnisse als Patienten der anderen Gruppe auf ($p = < 0,0001$).

Tabelle 28: Anzahl und Ergebnisse des ersten mikrobiellen Kolonisationscreenings

	Gesamtkollektiv	Patienten GG < 1500 g	Patienten ≥ GG 1500g	P-Wert
Alle Entnahmeorte				
Gesamtanzahl entnommener KoS	896 (100,0 %)	78 (8,7 %)	818 (91,3 %)	< 0,0001
Anzahl aller ersten KoS-Ergebnisse (%) *	1203 (100,0 %)	85 (7,1 %)	1118 (92,9 %)	
Positiv (% von Gesamt)	875 (72,7 %)	30 (35,3 %)	845 (75,6 %)	
Negativ (% von Gesamt)	328 (27,3 %)	55 (64,7 %)	273 (24,4 %)	
Anus				
Anzahl entnommener KoS (% von Gesamt)	236 (26,3 %)	13 (1,5 %)	223 (24,9 %)	0,7208
Anzahl KoS-Ergebnisse (%) *	359 (29,8 %)	15 (1,2 %)	344 (28,6 %)	
Positiv (% von KoS Anus)	300 (83,6 %)	12 (80,0 %)	288 (83,7 %)	
Negativ (% von KoS Anus)	59 (16,4 %)	3 (20,0 %)	56 (16,3 %)	
Nase/ Rachen				
Anzahl entnommener KoS (% von Gesamt)	225 (25,1 %)	12 (1,3 %)	213 (23,8 %)	0,7189
Anzahl KoS-Ergebnisse (%) *	357 (29,7 %)	15 (1,2 %)	342 (28,4 %)	
Positiv (% von KoS Nase/ Rachen)	229 (83,8 %)	12 (80,0 %)	287 (83,9 %)	
Negativ (% von KoS Nase/ Rachen)	58 (16,2 %)	3 (20,0 %)	55 (16,1 %)	
Ohr				
Anzahl entnommener KoS (% von Gesamt)	428 (47,8 %)	53 (5,9 %)	375 (41,9 %)	< 0,0001
Anzahl KoS-Ergebnisse (%) *	475 (39,5 %)	55 (4,6 %)	420 (34,9 %)	
Positiv (% von KoS Ohr)	266 (56,0 %)	6 (10,9 %)	260 (61,9 %)	
Negativ (% von KoS Ohr)	209 (44,0 %)	49 (89,1 %)	160 (38,1 %)	
Nabel				
Anzahl entnommener KoS (% von Gesamt)	5 (0,6 %)	0	5 (0,6 %)	-
Anzahl KoS-Ergebnisse (%) *	10 (0,8 %)		10 (0,8 %)	
Positiv (% von KoS Nabel)	10 (100,0 %)		10 (100,0 %)	
Negativ (% von KoS Nabel)	0		0	
Magen-Sekret				
Anzahl entnommener KoS (% von Gesamt)	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)	-
Anzahl KoS-Ergebnisse (%) *	2 (0,2 %)		2 (0,2 %)	
Positiv (% von KoS Magen-Sekret)	0		0	
Negativ (% von KoS Magen-Sekret)	2 (100,0 %)		2 (100,0 %)	

Legende: * von allen ersten Kolonisationscreeningsergebnissen

Der Zeitpunkt der ersten Abnahme des mikrobiellen KoS variierte bei beiden Patientengruppen zwischen dem Aufnahmetag, an dem der größte Anteil der Patienten (453 (91,1 %) Patienten des Gesamtkollektivs) gescreent wurde, bis zum elften Liegetag im stationären Verlauf (Tabelle 29).

Insgesamt sechs (1,4 %) Patienten mit einem GG ≥ 1500 g hatten kein einziges mikrobielles KoS während eines ihrer stationären Aufenthalte, darunter ein Patient mit drei Aufenthalten.

Tabelle 29: Zeitpunkt des ersten mikrobiellen Kolonisations screenings

Zeitpunkt des ersten KoS	Gesamtkollektiv	Patienten GG < 1500 g	Patienten GG ≥ 1500 g	P-Wert
1. Aufenthalt	n = 497 (100 %)	n = 65 (100 %)	n = 432 (100 %)	0,1715
Aufnahmetag	453 (91,1 %)	57 (87,7 %)	396 (91,7 %)	
Im Verlauf	37 (7,4 %)	8 (12,3 %)	29 (6,7 %)	
Kein KoS	7 (1,4 %)	0	7 (1,6 %)	
2. Aufenthalt	n = 40 (100 %)	n = 16 (100 %)	n = 24 (100 %)	0,1032
Aufnahmetag	17 (42,5 %)	4 (25,0 %)	13 (54,2 %)	
Im Verlauf	6 (15,0 %)	2 (12,5 %)	4 (16,7 %)	
Kein KoS	17 (42,5 %)	10 (62,5 %)	7 (29,2 %)	
3. Aufenthalt	n = 7 (100 %)	n = 3 (100 %)	n = 4 (100 %)	-
Aufnahmetag	2 (28,6 %)	0	2 (50,0 %)	
Im Verlauf	0	0	0	
Kein KoS	5 (71,4 %)	3 (100,0 %)	2 (50,0 %)	

Die Häufigkeit der mikrobiellen KoS variierte innerhalb der jeweiligen Patientengruppen sowie zwischen den einzelnen stationären Aufenthalten.

Der überwiegende Anteil des Gesamtkollektivs wurde einmal wöchentlich bzw. bei einer Aufenthaltsdauer unter einer Woche auf der NICU einmalig gescreent. Des Weiteren wurden Patienten in unterschiedlichen Abständen gescreent, in einem Rhythmus von zweimal pro Woche, alle zwei Wochen oder ganz unregelmäßig beispielsweise zunächst zweimal pro Woche, dann alle zwei Wochen und anschließend einmal pro Woche. Dabei bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des entnommenen Screenings innerhalb der beiden Patientengruppen während der einzelnen stationären Aufenthalte (Tabelle 30).

Tabelle 30: Häufigkeit des mikrobiellen Kolonisations screenings während der einzelnen stationären Aufenthalte

Häufigkeit des KoS	Gesamtkollektiv	Patienten GG < 1500 g	Patienten GG ≥ 1500 g	P-Wert
1. Aufenthalt	n = 490 (100 %)	n = 65 (100 %)	n = 425 (100 %)	0,3487
1x/Woche	375 (76,5 %)	53 (81,5 %)	322 (75,8 %)	
Unregelmäßig	115 (23,5 %)	12 (18,5 %)	103 (24,2 %)	
2. Aufenthalt	n = 23 (100 %)	n = 6 (100 %)	n = 17 (100 %)	0,5392
1x/Woche	19 (82,6 %)	6 (100,0 %)	13 (76,5 %)	
Unregelmäßig	4 (17,4 %)	0	4 (23,5 %)	
3. Aufenthalt	n = 2 (100 %)	n = 0 (0 %)	n = 2 (100 %)	-
1x/Woche	1 (50,0 %)	0	1 (50,0 %)	
Unregelmäßig	1 (50,0 %)	0	1 (50,0 %)	

Der Zeitpunkt positiver Screeningergebnisse variierte zwischen Patienten mit einem GG < 1500 g gegenüber jenen mit einem GG ≥ 1500 g. Bereits Tabelle 28 ist zu entnehmen, dass der Anteil positiver Erregernachweise bei den Patienten mit einem GG < 1500 g im ersten mikrobiellen KoS geringer war als bei der anderen Patientengruppe. Während beim initialen Screening 18 (27,7 %) Patienten mit einem GG < 1500 g positiv gescreent wurden, waren es bei Patienten mit einem GG ≥ 1500 g bereits 291 (68,5 %) Patienten. Bei Patienten mit einem GG < 1500 g stieg die Rate an positiven Screeningergebnissen, unabhängig davon, um welche Erreger es sich handelte, beim zweiten entnommenen KoS auf 95,4 % und beim dritten Screening auf 100 % an. Bei Patienten mit einem GG ≥ 1500 g stieg die Positivrate

an Screeningergebnissen bei einem, wie bereits erwähnt, bereits initial höherem Anteil, im Verlauf ebenfalls unabhängig vom Erreger an. So lag in dieser Patientengruppe die Rate an positiven Ergebnissen bei 88,9 % im zweiten entnommenen KoS und bei 90,4 % im dritten KoS. Eine positive Screeningrate von 100 % wurde nicht erreicht (Abbildung 10), da 41 (9,6 %) Patienten nur ein einziges Mal gescreent wurden und dabei ein negatives Screeningergebnis hatten.

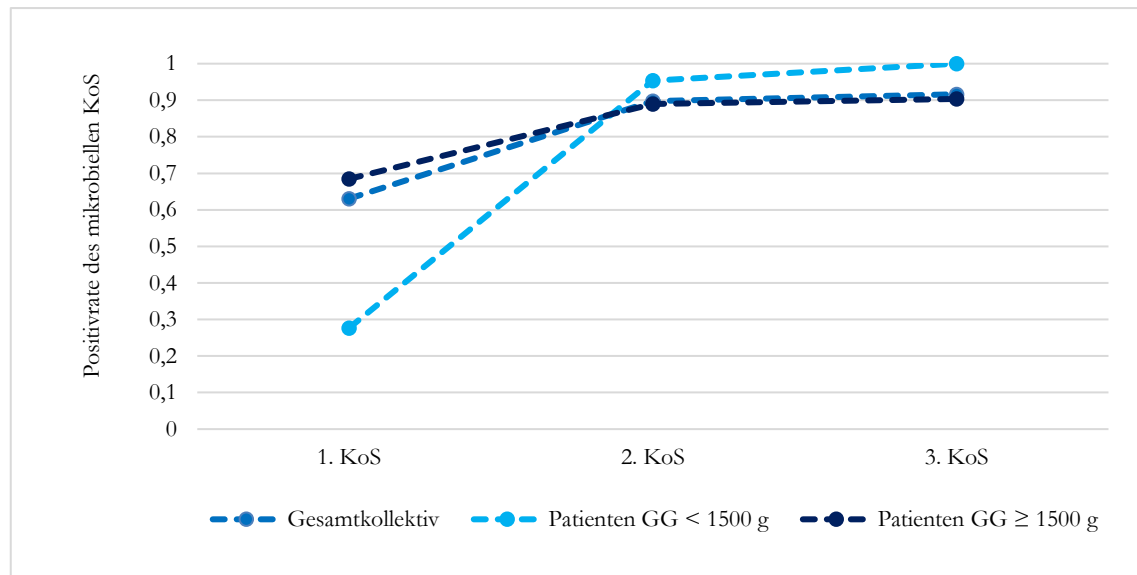


Abbildung 10: Entwicklung der Positivrate des mikrobiellen Kolonisationscreenings

3.1.5 Erregernachweise im mikrobiellen Kolonisationscreening mit besonderer Relevanz für neonatologische Patienten

Bezogen auf alle positiven Screeningergebnisse wurden insgesamt 117 verschiedene Erreger oder Erreger-Komplexe identifiziert.

Die Häufigkeit des Nachweises von Erregern mit besonderer Relevanz für Früh- und Neugeborene, die wir in dieser Studie betrachtet haben, ist, auch auf die unterschiedlichen Screeninglokalisationen bezogen, in Tabelle 31 dargestellt.

Es bestehen signifikante Unterschiede in den Häufigkeiten des Nachweises von *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* und *K. pneumoniae* im KoS zwischen den beiden Patientengruppen (Tabelle 31).

Tabelle 31: Anzahl der Erregernachweise im mikrobiellen Kolonisierungsscreening unter Berücksichtigung des Abstrichortes

Erreger	Gesamtkollektiv	Patienten GG < 1500 g	Patienten GG ≥ 1500 g	P-Wert
<i>S. aureus</i>				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	222 (5,3 %)	108 (6,3 %)	114 (4,6 %)	0,0118
Anus (% von <i>S. aureus</i> -Nachweisen)	37 (16,7 %)	9 (8,3 %)	28 (24,6 %)	
Nase/Rachen (% von <i>S. aureus</i> -Nachweisen)	176 (79,3 %)	97 (89,8 %)	79 (69,3 %)	
Ohr (% von <i>S. aureus</i> -Nachweisen)	8 (3,6 %)	2 (1,9 %)	6 (5,3 %)	
Nabel (% von <i>S. aureus</i> -Nachweisen)	1 (0,5 %)	0	1 (0,9 %)	
<i>E. faecalis</i>				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	703 (16,8 %)	316 (18,6 %)	387 (15,6 %)	< 0,0001
Anus (% von <i>E. faecalis</i> -Nachweisen)	515 (73,3 %)	221 (69,9 %)	294 (76,0 %)	
Nase/Rachen (% von <i>E. faecalis</i> -Nachweisen)	163 (23,2 %)	93 (29,4 %)	70 (18,1 %)	
Ohr (% von <i>E. faecalis</i> -Nachweisen)	24 (3,4 %)	2 (0,6 %)	22 (5,7 %)	
Nabel (% von <i>E. faecalis</i> -Nachweisen)	1 (0,1 %)	0	1 (0,3 %)	
<i>E. faecium</i>				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	50 (1,2 %)	17 (1,0 %)	33 (1,3 %)	0,7652
Anus (% von <i>E. faecium</i> -Nachweisen)	45 (90,0 %)	15 (88,2 %)	30 (90,9 %)	
Nase/Rachen (% von <i>E. faecium</i> -Nachweisen)	5 (10,0 %)	2 (11,8 %)	3 (9,1 %)	
Ohr (% von <i>E. faecium</i> -Nachweisen)	0	0	0	
Nabel (% von <i>E. faecium</i> -Nachweisen)	0	0	0	
<i>E. coli</i>				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	298 (7,1 %)	89 (5,2 %)	209 (8,4 %)	0,0012
Anus (% von <i>E. coli</i> -Nachweisen)	222 (74,5 %)	61 (68,5 %)	161 (77,0 %)	
Nase/Rachen (% von <i>E. coli</i> -Nachweisen)	56 (18,8 %)	28 (31,5 %)	28 (13,4 %)	
Ohr (% von <i>E. coli</i> -Nachweisen)	18 (6,0 %)	0	18 (8,6 %)	
Nabel (% von <i>E. coli</i> -Nachweisen)	2 (0,7 %)	0	2 (1,0 %)	
<i>K. pneumoniae</i>				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	116 (2,8 %)	70 (4,1 %)	46 (1,9 %)	0,0262
Anus (% von <i>K. pneumoniae</i> -Nachweisen)	98 (84,5 %)	57 (81,4 %)	41 (89,1 %)	
Nase/Rachen (% von <i>K. pneumoniae</i> -Nachweisen)	18 (15,5 %)	13 (18,6 %)	5 (10,9 %)	
Ohr (% von <i>K. pneumoniae</i> -Nachweisen)	0	0	0	
Nabel (% von <i>K. pneumoniae</i> -Nachweisen)	0	0	0	
<i>K. oxytoca</i>				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	187 (4,5 %)	119 (7,0 %)	68 (2,7 %)	0,1535
Anus (% von <i>K. oxytoca</i> -Nachweisen)	154 (82,4 %)	95 (79,8 %)	59 (86,8 %)	
Nase/Rachen (% von <i>K. oxytoca</i> -Nachweisen)	32 (17,1 %)	24 (20,2 %)	8 (11,8 %)	
Ohr (% von <i>K. oxytoca</i> -Nachweisen)	1 (0,5 %)	0	1 (1,5 %)	
Nabel (% von <i>K. oxytoca</i> -Nachweisen)	0	0	0	
<i>E. cloacae</i> -Komplex				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	205 (4,9 %)	98 (5,8 %)	107 (4,3 %)	0,6119
Anus (% von <i>E. cloacae</i> -Komplex-Nachweisen)	150 (73,2 %)	74 (75,5 %)	76 (71,0 %)	
Nase/Rachen (% von <i>E. cloacae</i> -Komplex-Nachweisen)	53 (25,9 %)	24 (24,5 %)	29 (27,1 %)	
Ohr (% von <i>E. cloacae</i> -Komplex-Nachweisen)	2 (1,0 %)	0	2 (1,9 %)	
Nabel (% von <i>E. cloacae</i> -Komplex-Nachweisen)	0	0	0	
<i>A. baumannii</i> -Komplex				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	35 (0,8 %)	20 (1,2 %)	15 (0,6 %)	-
Anus (% von <i>A. baumannii</i> -Komplex-Nachweisen)	7 (20,0 %)	0	7 (46,7 %)	
Nase/Rachen (% von <i>A. baumannii</i> -Komplex-Nachweisen)	27 (77,1 %)	20 (100,0 %)	7 (46,7 %)	
Ohr (% von <i>A. baumannii</i> -Komplex-Nachweisen)	1 (2,9 %)	0	1 (6,7 %)	
Nabel (% von <i>A. baumannii</i> -Komplex-Nachweisen)	0	0	0	
<i>P. aeruginosa</i>				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	14 (0,3 %)	2 (0,1 %)	12 (0,5 %)	0,2875
Anus (% von <i>P. aeruginosa</i> -Nachweisen)	11 (78,6 %)	1 (50,0 %)	10 (83,3 %)	
Nase/Rachen (% von <i>P. aeruginosa</i> -Nachweisen)	3 (21,4 %)	1 (50,0 %)	2 (16,7 %)	
Ohr (% von <i>P. aeruginosa</i> -Nachweisen)	0	0	0	
Nabel (% von <i>P. aeruginosa</i> -Nachweisen)	0	0	0	

Die Anzahl von MRE-Nachweisen im mikrobiellen KoS bezogen auf die unterschiedlichen Screeninglokalisationen ist in Tabelle 32 dargestellt. Am häufigsten wurden unter den MRE 2MRGN NeoPäd *E. cloacae*-Komplex, gefolgt von 2MRGN NeoPäd *E. coli* sowie 2MRGN NeoPäd *A. baumannii*-Komplex nachgewiesen (Tabelle 32).

Tabelle 32: Anzahl multiresistenter Erreger im mikrobiellen Kolonisationscreening unter Berücksichtigung des Abstrichortes

Erreger	Gesamtkollektiv	Patienten GG < 1500 g	Patienten GG ≥ 1500 g	P-Wert
MRSA				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	1 (0,02 %)	0	1 (0,04 %)	
Anus (% von <i>S. aureus</i> -Nachweisen)	0	0	0	
Nase/Rachen (% von <i>S. aureus</i> -Nachweisen)	1 (0,5 %)	0	1 (0,9 %)	-
Ohr (% von <i>S. aureus</i> -Nachweisen)	0	0	0	
Nabel (% von <i>S. aureus</i> -Nachweisen)	0	0	0	
VRE <i>E. faecalis</i>				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	0	0	0	
Anus (% von <i>E. faecalis</i> -Nachweisen)	0	0	0	
Nase/Rachen (% von <i>E. faecalis</i> -Nachweisen)	0	0	0	-
Ohr (% von <i>E. faecalis</i> -Nachweisen)	0	0	0	
Nabel (% von <i>E. faecalis</i> -Nachweisen)	0	0	0	
VRE <i>E. faecium</i>				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	2 (0,05 %)	0	2 (0,08 %)	
Anus (% von <i>E. faecium</i> -Nachweisen)	2 (4,0 %)	0	2 (6,1 %)	
Nase/Rachen (% von <i>E. faecium</i> -Nachweisen)	0	0	0	-
Ohr (% von <i>E. faecium</i> -Nachweisen)	0	0	0	
Nabel (% von <i>E. faecium</i> -Nachweisen)	0	0	0	
2MRGN NeoPäd <i>E. coli</i>				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	20 (0,5 %)	1 (0,06 %)	19 (0,8 %)	
Anus (% von <i>E. coli</i> -Nachweisen)	17 (5,7 %)	1 (1,1 %)	16 (7,7 %)	
Nase/Rachen (% von <i>E. coli</i> -Nachweisen)	3 (1,0 %)	0	3 (1,4 %)	-
Ohr (% von <i>E. coli</i> -Nachweisen)	0	0	0	
Nabel (% von <i>E. coli</i> -Nachweisen)	0	0	0	
3MRGN <i>E. coli</i>				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	2 (0,05 %)	0	2 (0,08 %)	
Anus (% von <i>E. coli</i> -Nachweisen)	2 (0,7 %)	0	2 (1,0 %)	
Nase/Rachen (% von <i>E. coli</i> -Nachweisen)	0	0	0	-
Ohr (% von <i>E. coli</i> -Nachweisen)	0	0	0	
Nabel (% von <i>E. coli</i> -Nachweisen)	0	0	0	
2MRGN NeoPäd <i>K. pneumoniae</i>				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	0	0	0	
Anus (% von <i>K. pneumoniae</i> -Nachweisen)	0	0	0	
Nase/Rachen (% von <i>K. pneumoniae</i> -Nachweisen)	0	0	0	-
Ohr (% von <i>K. pneumoniae</i> -Nachweisen)	0	0	0	
Nabel (% von <i>K. pneumoniae</i> -Nachweisen)	0	0	0	
2MRGN NeoPäd <i>K. oxytoca</i>				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	0	0	0	
Anus (% von <i>K. oxytoca</i> -Nachweisen)	0	0	0	
Nase/Rachen (% von <i>K. oxytoca</i> -Nachweisen)	0	0	0	-
Ohr (% von <i>K. oxytoca</i> -Nachweisen)	0	0	0	
Nabel (% von <i>K. oxytoca</i> -Nachweisen)	0	0	0	
2MRGN NeoPäd <i>E. cloacae</i>-Komplex				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	35 (0,8 %)	18 (1,1 %)	17 (0,7 %)	
Anus (% von <i>E. cloacae</i> -Komplex-Nachweisen)	27 (13,2 %)	14 (14,3 %)	13 (12,1 %)	
Nase/Rachen (% von <i>E. cloacae</i> -Komplex-Nachweisen)	7 (3,4 %)	4 (4,1 %)	3 (2,8 %)	0,8026
Ohr (% von <i>E. cloacae</i> -Komplex-Nachweisen)	1 (0,5 %)	0	1 (0,9 %)	
Nabel (% von <i>E. cloacae</i> -Komplex-Nachweisen)	0	0	0	
2MRGN NeoPäd <i>A. baumannii</i>-Komplex				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	12 (0,3 %)	8 (0,5 %)	4 (0,2 %)	
Anus (% von <i>A. baumannii</i> -Komplex-Nachweisen)	1 (2,9 %)	0	1 (6,7 %)	
Nase/Rachen (% von <i>A. baumannii</i> -Komplex-Nachweisen)	10 (28,6 %)	8 (40,0 %)	2 (13,3 %)	-
Ohr (% von <i>A. baumannii</i> -Komplex-Nachweisen)	1 (2,9 %)	0	1 (6,7 %)	
Nabel (% von <i>A. baumannii</i> -Komplex-Nachweisen)	0	0	0	
2MRGN NeoPäd <i>P. aeruginosa</i>				
Gesamt (% von allen positiven KoS)	1 (0,02 %)	0	1 (0,04 %)	
Anus (% von <i>P. aeruginosa</i> -Nachweisen)	1 (7,1 %)	0	1 (8,3 %)	
Nase/Rachen (% von <i>P. aeruginosa</i> -Nachweisen)	0	0	0	-
Ohr (% von <i>P. aeruginosa</i> -Nachweisen)	0	0	0	
Nabel (% von <i>P. aeruginosa</i> -Nachweisen)	0	0	0	

Die Anzahl der Patienten, die mit den in dieser Arbeit betrachteten Erregern sowie MRE besiedelt waren und die Kolonisation durch das mikrobielle KoS festgestellt wurde, sind in Tabelle 33 aufgeführt. Dabei waren deutlich mehr Patienten mit einem GG < 1500 g mit *S. aureus*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*-Komplex oder *A. baumannii*-Komplex besiedelt als Patienten der anderen Patientengruppe. Patienten beider Patientengruppen waren zum Teil auch mit mehreren Erregern gleichzeitig besiedelt.

Tabelle 33: Anzahl kolonisierter Patienten mit den jeweiligen Erregern sowie deren Resistenzen

Erreger	Gesamtkollektiv, n = 497 (100 %)	Patienten GG < 1500 g, n = 65 (100 %)	Patienten GG ≥ 1500 g, n = 432 (100 %)	P-Wert
<i>S. aureus</i>	86 (17,3 %)	24 (36,9 %)	62 (14,4 %)	< 0,0001
MRSA	1 (0,2 %)	0	1 (0,2 %)	
<i>E. faecalis</i>	266 (53,5 %)	61 (93,8 %)	205 (47,5 %)	< 0,0001
VRE	0	0	0	
<i>E. faecium</i>	32 (6,4 %)	7 (10,8 %)	25 (5,8 %)	0,1683
VRE	2 (0,4 %)	0	2 (0,5 %)	
<i>E. coli</i>	120 (24,1 %)	14 (21,5 %)	106 (24,5 %)	0,1055
2MRGN NeoPäd	8 (1,6 %)	1 (1,5 %)	7 (1,6 %)	
3MRGN	2 (0,4 %)	0	2 (0,5 %)	
4MRGN	0	0	0	
<i>K. pneumoniae</i>	45 (9,1 %)	19 (29,2 %)	26 (6,0 %)	< 0,0001
2MRGN NeoPäd	0	0	0	
3MRGN	0	0	0	
4MRGN	0	0	0	
<i>K. oxytoca</i>	53 (10,7 %)	25 (38,5 %)	28 (6,5 %)	< 0,0001
2MRGN NeoPäd	0	0	0	
3MRGN	0	0	0	
4MRGN	0	0	0	
<i>E. cloacae</i> -Komplex	63 (12,7 %)	20 (30,8 %)	43 (10,0 %)	< 0,0001
2MRGN NeoPäd	13 (2,6 %)	4 (6,2 %)	9 (2,1 %)	
3MRGN	0	0	0	
4MRGN	0	0	0	
<i>A. baumannii</i> -Komplex	17 (3,4 %)	6 (9,2 %)	11 (2,5 %)	0,0153
2MRGN NeoPäd	8 (1,6 %)	4 (6,2 %)	4 (0,9 %)	
3MRGN	0	0	0	
4MRGN	0	0	0	
<i>P. aeruginosa</i>	8 (1,6 %)	2 (3,1 %)	6 (1,4 %)	0,2816
2MRGN NeoPäd	1 (0,2 %)	0	1 (0,2 %)	
3MRGN	0	0	0	
4MRGN	0	0	0	

3.1.5.1 *Staphylococcus aureus*-Nachweise

Ein Nachweis von *S. aureus* erfolgte bei 222 (5,3 % aller pos. Screeningergebnisse des Gesamtkollektivs) Screeningergebnissen, am häufigsten (79,3 % der *S. aureus*-Nachweise) im Nasen-Rachen-Screening (Tabelle 31).

Bei Patienten mit einem GG < 1500 g wurde *S. aureus* 108-mal bei insgesamt 24 (36,9 %) Patienten nachgewiesen. Alle nachgewiesenen Erreger waren sensibel auf Methicillin. Bei Patienten mit einem GG ≥ 1500 g gab es 114 *S. aureus*-Nachweise von 62 (14,4 %) Patienten. Bei einem (0,2 %) Patienten war ein *S. aureus*-Nachweis (0,9 % der *S. aureus*-Nachweise dieser Patientengruppe, 0,04 % aller pos. Screeningergebnisse dieser Patientengruppe) aus dem

Nasen-Rachen-Screening resistent gegen Methicillin (Tabelle 31, 32, 33). Dies war das einzige mikrobielle KoS, welches dieser Patient erhalten hat.

3.1.5.2 *Enterococcus faecalis*- und *Enterococcus faecium*-Nachweise

Enterokokken wurden am häufigsten bei Anus-Abstrichen, gefolgt vom Nasen-Rachen-Abstrich detektiert (Tabelle 31). Am häufigsten wurde *E. faecalis* mit 703 Nachweisen (16,8 % aller pos. Screeningergebnisse des Gesamtkollektivs) detektiert.

Eine Besiedlung mit *E. faecalis* wurde bei Patienten mit einem GG < 1500 g 316-mal bei insgesamt 61 (93,8 %) Patienten nachgewiesen. Bei 205 (47,5 %) Patienten mit einem GG \geq 1500 g gab es 387 *E. faecalis*-Nachweise. In keiner der beiden Patientengruppen wurde eine Vancomycin-Resistenz nachgewiesen. Eine Vancomycin-Sensibilität zeigten 228 (72,2 % der *E. faecalis*-Nachweise, 13,4 % aller pos. Screeningergebnisse dieser Patientengruppe) Nachweise der Patienten mit einem GG < 1500 g sowie 357 (92,2 % der *E. faecalis*-Nachweise, 14,4 % aller pos. Screeningergebnisse dieser Patientengruppe) Patienten mit einem GG \geq 1500 g. Bei allen anderen *E. faecalis*-Nachweisen wurde kein Antibiogramm angefertigt (Tabelle 31, 32, 33).

E. faecium wurde bei Patienten mit einem GG < 1500 g in 17 mikrobiellen Ergebnissen bei insgesamt sieben (10,8 %) Patienten gefunden, wovon 16 (94,1 % der *E. faecium*-Nachweise dieser Patientengruppe, 0,9 % aller pos. Screeningergebnisse dieser Patientengruppe) Nachweise Vancomycin-sensible Enterokokken (VSE) waren. Eine Vancomycin-Resistenz konnte auch hier nicht festgestellt werden. Bei Patienten mit einem GG \geq 1500 g gab es einen *E. faecium*-Nachweis 33-mal bei 25 (5,8 %) Patienten. 30 (90,9 % der *E. faecium*-Nachweise, 1,2 % aller pos. Screeningergebnisse dieser Patientengruppe) Nachweise zeigten eine Vancomycin-Sensibilität, zwei (6,1 % der *E. faecium*-Nachweise dieser Patientengruppe, 0,08 % aller pos. Screeningergebnisse dieser Patientengruppe) Nachweise einer Vancomycin-Resistenz, die bei zwei (0,5 %) Patienten jeweils einmalig in Anus-Abstrichen nachgewiesen wurde (Tabelle 31, 32, 33). Dabei wurde bei einem Patienten bereits im ersten mikrobiellen KoS ein VRE nachgewiesen, bei dem anderen Patienten im zweiten, nach einer Woche erneut entnommenen, und gleichzeitig letzten mikrobiellen KoS.

3.1.5.3 *Escherichia coli*-Nachweise

Eine *E. coli*-Besiedlung wurde insgesamt 298-mal (7,1 % aller pos. Screeningergebnisse des Gesamtkollektivs), am häufigsten im Anus-Abstrich (74,5 % aller *E. coli*-Nachweise) des mikrobiellen KoS festgestellt (Tabelle 31).

E. coli wurde bei 14 (21,5 %) Patienten mit einem GG < 1500 g 89-mal detektiert. Ein (1,1 % der *E. coli*-Nachweise dieser Patientengruppe, 0,06 % aller pos. Screeningergebnisse dieser Patientengruppe) Nachweis war ein 2MRGN NeoPäd, welcher bei diesem Patienten im sechszehnten mikrobiellen KoS aus dem Anus und vorherigen fünfmaligen *E. coli*-Nachweisen ohne Resistenzen festgestellt wurde. Bei Patienten mit einem GG \geq 1500 g gab

es 209 *E. coli*-Nachweise bei 106 (24,5 %) Patienten. Von den Nachweisen waren 19 (9,1 % der *E. coli*-Nachweise dieser Patientengruppe, 0,8 % aller pos. Screeningergebnisse dieser Patientengruppe) 2MRGN NeoPäd bei sieben (1,6 %) Patienten. 16 (7,7 % der *E. coli*-Nachweise dieser Patientengruppe) 2MRGN NeoPäd *E. coli*-Nachweise wurden in Anus-Abstrichen festgestellt (Tabelle 32 und 33). Davon hatten zwei (0,4 %) Patienten einen 2MRGN NeoPäd-Nachweis im ersten mikrobiellen KoS, einer davon ebenfalls im zweiten KoS nach drei Tagen. Bei fünf (1,2 %) Patienten wurde 2MRGN NeoPäd *E. coli* im zweiten, dritten oder vierten entnommenen mikrobiellen KoS nachgewiesen ohne vorherige *E. coli*-Nachweise. Ein (0,2 %) weiterer Patient hatte zunächst 2MRGN NeoPäd *E. coli*-Nachweise in Anus-Abstrichen ab dem zweiten mikrobiellen KoS im wöchentlichen Abstand, im sechsten mikrobiellen KoS dann einen 3MRGN *E. coli*-Nachweis. Ein (0,2 %) anderer Patient hatte einen 3MRGN *E. coli*-Nachweis im zweiten mikrobiellen KoS im Anus-Abstrich ohne zuvor einen *E. coli*-Nachweis gehabt zu haben (Tabelle 32).

3.1.5.4 *Klebsiella pneumoniae*- und *Klebsiella oxytoca*-Nachweise

Eine Kolonisation mit Klebsiellen wurden am häufigsten mithilfe von Anus-Abstrichen festgestellt (*K. pneumoniae* 84,5 % aller *K. pneumoniae*-Nachweise, *K. oxytoca* 82,4 % aller *K. oxytoca*-Nachweise). Insgesamt gab es 116 (2,8 % aller pos. Screeningergebnisse des Gesamtkollektivs) *K. pneumoniae*-Nachweise sowie 187 (4,5 % aller pos. Screeningergebnisse des Gesamtkollektivs) *K. oxytoca*-Nachweise (Tabelle 31).

Bei Patienten mit einem GG < 1500 g gab es 70 *K. pneumoniae*-Nachweise von insgesamt 19 (29,2 %) Patienten. Eine *K. pneumoniae*-Besiedlung wurde bei Patienten mit einem GG \geq 1500 g 46-mal bei 26 (6,0 %) Patienten nachgewiesen. Kein Nachweis beider Patientengruppen zeigte eine Resistenz auf (Tabelle 32 und 33).

K. oxytoca wurde im mikrobiellen KoS bei Patienten mit einem GG < 1500 g 119-mal bei insgesamt 25 (38,5 %) Patienten detektiert, bei Patienten der anderen Patientengruppe gab es 68 *K. oxytoca*-Nachweise bei 28 (6,5 %) Patienten. Bei keiner *K. oxytoca*-Kolonisation wurde eine Antibiotikaresistenz gefunden (Tabelle 31, 32, 33).

3.1.5.5 *Enterobacter cloacae*-Komplex-Nachweise

Unter dem *E. cloacae*-Komplex zusammengefasste Erreger wurden 205-mal (4,9 % aller pos. Screeningergebnisse des Gesamtkollektivs), am häufigsten aus dem Anus-Abstrich (73,2 % aller *E. cloacae*-Komplex-Nachweise) detektiert (Tabelle 31).

Bei insgesamt 20 (30,8 %) Patienten mit einem GG < 1500 g wurde 98-mal Erreger des *E. cloacae*-Komplex nachgewiesen. 18 (18,4 % der *E. cloacae*-Komplex-Nachweise dieser Patientengruppe, 1,1 % aller pos. Screeningergebnisse dieser Patientengruppe) Nachweise waren 2MRGN NeoPäd bei vier (6,2 %) Patienten mit einem GG < 1500 g (Tabelle 31, 32, 33). Ein (1,5 %) Patient war mit einem 2MRGN NeoPäd bereits im ersten KoS kolonisiert, die anderen drei (4,6 %) Patienten hatten erst nach mehrmaligen abgenommenen

mikrobiellen KoS während des stationären Aufenthaltes und unter laufender antiinfektiver Therapie einen 2MRGN NeoPäd-Nachweis, wovon einer schon zuvor mit einem Erreger aus dem *E. cloacae*-Komplex ohne Resistenz besiedelt war. 2MRGN NeoPäd *E. cloacae*-Komplex fanden sich hauptsächlich im Anus-Abstrich (Tabelle 32). Bei Patienten mit einem GG ≥ 1500 g gab es 107 *E. cloacae*-Komplex-Nachweise, wovon 17 (15,8 % der *E. cloacae*-Komplex-Nachweise dieser Patientengruppe, 0,7 % aller pos. Screeningergebnisse dieser Patientengruppe) 2MRGN NeoPäd waren. Insgesamt hatten 43 (10,0 %) Patienten eine Kolonisation mit dem Erregerkomplex, 9 (2,1 %) Patienten mit einem 2MRGN NeoPäd *E. cloacae*-Komplex (Tabelle 31, 32, 33). Zwei (0,5 %) Patienten hatten im ersten mikrobiellen KoS bereits einen Nachweis von 2MRGN NeoPäd *E. cloacae*-Komplex, die anderen Patienten frühestens im zweiten entnommenen mikrobiellen KoS oder im Verlauf des stationären Aufenthaltes. 3MRGN als auch 4MRGN wurde bei beiden Patientengruppen bei einer Besiedlung mit dem *E. cloacae*-Komplex nicht festgestellt (Tabelle 33).

3.1.5.6 *Acinetobacter baumannii*-Komplex-Nachweise

Ein positiver Nachweis von Erregern aus dem *A. baumannii*-Komplex erfolgte insgesamt 35-mal (0,8 % aller pos. Screeningergebnisse des Gesamtkollektivs) und entstammte am häufigsten aus dem Nasen-Rachen-Abstrich (77,1 % aller *A. baumannii*-Komplex-Nachweise) (Tabelle 31).

Bei 6 (9,2 %) Patienten mit einem GG < 1500 g wurden Erreger aus dem *A. baumannii*-Komplex 20-mal nachgewiesen. 8 (40,0 % der *A. baumannii*-Komplex-Nachweise dieser Patientengruppe, 0,5 % aller pos. Screeningergebnisse dieser Patientengruppe) Nachweise waren 2MRGN NeoPäd, bei insgesamt 4 (6,2 %) Patienten (Tabelle 31, 32, 33). Bei einem (1,5 %) Patienten davon gab es bereits im ersten mikrobiellen KoS ein 2MRGN NeoPäd-Nachweis, bei den anderen Patienten erst nach den fünften bzw. achten entnommenen KoS. Alle 2MRGN NeoPäd wurden im Nasen-Rachen-Abstrich detektiert (Tabelle 32). Es gab 15 *A. baumannii*-Komplex-Nachweise bei insgesamt elf (2,5 %) Patienten mit einem GG ≥ 1500 g. 4 (26,7 % der *A. baumannii*-Komplex-Nachweise dieser Patientengruppe, 0,2 % aller pos. Screeningergebnisse dieser Patientengruppe) dieser Nachweise waren 2MRGN NeoPäd, wobei es sich ebenfalls um 4 (0,9 %) Patienten mit einem GG ≥ 1500 g handelte (Tabelle 31, 32, 33). Bei wiederum 2 (0,5 %) Patienten davon wurde 2MRGN NeoPäd *A. baumannii*-Komplex schon im ersten mikrobiellen KoS aus dem Nasen-Rachen- bzw. Ohr-Abstrich festgestellt, bei den anderen beiden Patienten im zweiten entnommenen mikrobiellen KoS aus dem Anus- und Nasen-Rachen-Abstrich (Tabelle 32).

3.1.5.7 *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweise

Eine *P. aeruginosa*-Kolonisation wurde 14-mal (0,3 % aller pos. Screeningergebnisse des Gesamtkollektivs) und ebenfalls am häufigsten aus dem Anus-Abstrich (78,6 % der *P. aeruginosa*-Nachweise) festgestellt (Tabelle 31).

Es gab zwei *P. aeruginosa*-Nachweise ohne eine Antibiotikaresistenz bei zwei (3,1 %) Patienten mit einem GG < 1500 g sowie zwölf Nachweise bei sechs (1,4 %) Patienten mit einem GG ≥ 1500 g (Tabelle 33). Ein (8,3 % der *P. aeruginosa*-Nachweise dieser Patientengruppe, 0,04 % aller pos. Screeningergebnisse dieser Patientengruppe) Nachweis war dabei 2MRGN NeoPäd bei einem (0,2 %) Patienten mit einem GG ≥ 1500 g. Dies wurde bereits im ersten KoS aus dem Anus-Abstrich nachgewiesen (Tabelle 31, 32, 33)

Somit zeigt sich bezogen auf den Nachweis von Erregern mit speziellen Resistenzen, Multiresistenzen oder besonderer Relevanz für Früh- und Neugeborene, dass MRSA und VRE deutlich seltener im mikrobiellen KoS detektiert wurden als MRGN. Der Anteil von MRSA-Nachweisen von allen positiven Screeningergebnissen des Gesamtkollektivs lag bei 0,02 %, von VRE bei 0,04 %, während der von MRGN-Nachweisen bei 1,7 % lag. Mit Blick auf die beiden Patientengruppen war der Anteil von MRGN-Nachweisen von allen Screeningergebnissen im gesamten KoS bei Patienten mit einem GG < 1500 g mit 1,6 % und bei Patienten mit einem GG ≥ 1500 g mit 1,7 % annähernd gleich hoch.

Insgesamt hatten sieben (10,8 %) Patienten mit einem GG < 1500 g eine MRGN-Kolonisation, darunter zwei Patienten mit jeweils zwei unterschiedlichen 2MRGN NeoPäd-Nachweisen, mit *E. cloacae*-Komplex und *A. baumannii*-Komplex, während es 23 (5,3 %) Patienten mit einem GG ≥ 1500 g waren. Es bestand kein signifikanter Unterschied im MRGN-Nachweis zwischen den beiden Patientengruppen ($p = 0,0945$).

Des Weiteren ist ein Teil der Patienten nachweislich mehrmals positiv auf denselben MRE getestet worden. Dies war bei fünf (7,7 %) Patienten mit einem GG < 1500 g und bei sieben (1,6 %) Patienten mit einem GG ≥ 1500 g der Fall. Dabei wurde insbesondere ein 2MRGN NeoPäd *E. cloacae*-Komplex und *A. baumannii*-Komplex mehrmals nachgewiesen.

3.1.6 Erregernachweise in Blutkulturen

Insgesamt wurden 245 Blutkulturflaschen abgenommen, 175 aerobe pädiatrische, 4 aerobe und 66 anaerobe, woraus jeweils eine Blutkultur angelegt wurde. Alle 66 anaeroben Blutkulturflaschen wurden als Pärchen mit einer aeroben pädiatrischen oder aeroben Blutkulturflasche zusammen abgenommen. In 15 der angelegten Blutkulturen aus aeroben pädiatrischen Blutkulturflaschen sind Erreger gewachsen sowie in einer aus einer aeroben Blutkulturflasche und zwei aus anaeroben Blutkulturflaschen. In 160 Blutkulturen aus aeroben pädiatrischen Blutkulturflaschen sowie 3 aus aeroben Blutkulturflaschen und 64 anaerobe Blutkulturen zeigte sich nach mehrtägiger Bebrütung kein Erregerwachstum.

Bei 17 (26,2 %) Patienten mit einem GG < 1500 g und bei 136 (31,5 %) Patienten mit einem GG ≥ 1500 g wurde mindestens eine aerobe pädiatrische Blutkulturflasche entnommen. Insgesamt wurden 8 Blutkulturflaschen-Pärchen bei 4 (6,2 %) Patienten mit einem GG < 1500 g abgenommen sowie 58 bei 51 (11,8 %) Patienten mit einem GG ≥ 1500 g.

Von Patienten mit einem GG < 1500 g betrug die Positivrate der 29 aeroben pädiatrischen Blutkulturen 20,7 %, der einen aeroben Blutkultur 100 %, der acht anaeroben Blutkulturen 0,0 %, während jene von Patienten mit einem GG \geq 1500 g der insgesamt 146 aeroben pädiatrischen Blutkulturen 6,2 %, der drei aeroben 0,0 % sowie der 58 anaeroben Blutkulturen 3,4 % betrug (Tabelle 34). Somit gab es einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich positiver Blutkulturen zwischen beiden Patientengruppen ($p = 0,0044$). Nachgewiesen wurden bei Patienten mit einem GG < 1500 g *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus hominis* und somit kein Erreger, welcher in dieser Promotionsarbeit, wie oben beschrieben, ausgewählt und näher betrachtet wurde (Tabelle 35). Von den in unserer Studie näher betrachteten Erreger wurde bei Patienten mit einem GG \geq 1500 g *S. aureus* sowie *E. faecalis* nachgewiesen. Weitere Erregernachweise beider Patientengruppen können Tabelle 35 entnommen werden.

Es sind bei keinem Patienten mehrere Erreger gleichzeitig in derselben Blutkultur gewachsen. Bei einem Patienten mit einem GG < 1500 g sowie bei einem Patienten mit einem GG \geq 1500 g ist an verschiedenen Abnahmetagen derselbe Erreger in jeweils einer aus einer aeroben pädiatrischen Blutkulturflasche stammenden Probe, gewachsen.

Tabelle 34: Anzahl entnommener Blutkulturen

Blutkultur	Gesamtkollektiv			Patienten GG < 1500 g			Patienten GG \geq 1500 g			P-Wert
	aerob pädiatrisch	aerob	anaerob	aerob pädiatrisch	aerob	anaerob	aerob pädiatrisch	aerob	anaerob	
Anzahl Blutkulturflaschen	175	4	66	29	1	8	146	3	58	0,0044
Erregernachweise Positiv (%)	15 (8,6 %)	1 (25,0 %)	2 (3,0 %)	6 (20,7 %)	1 (100,0 %)	0	9 (6,2 %)	0	2 (3,4 %)	
Negativ (%)	160 (91,4 %)	3 (75,0 %)	64 (97,0 %)	23 (79,3 %)	0	8 (100,0 %)	137 (93,8 %)	3 (100,0 %)	56 (96,7 %)	

Tabelle 35: Anzahl der Erregernachweise in Blutkulturen

Blutkultur (% von positiven Blutkulturen)	Gesamtkollektiv			Patienten GG < 1500 g			Patienten GG \geq 1500 g		
	aerob pädiatrisch	aerob	anaerob	aerob pädiatrisch	aerob	anaerob	aerob pädiatrisch	aerob	anaerob
<i>E. faecalis</i>	1 (6,7 %)	0	1 (50,0 %)	0	0	0	1 (11,1 %)	0	1 (50,0 %)
<i>Micrococcus luteus</i>	1 (6,7 %)	0	0	0	0	0	1 (11,1 %)	0	0
<i>S. aureus</i>	2 (13,3 %)	0	0	0	0	0	2 (22,2 %)	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9 (60,0 %)	0	1 (50,0 %)	6 (100,0 %)	0	0	3 (33,3 %)	0	1 (50,0 %)
<i>Staphylococcus hominis</i>	0	1 (100,0 %)	0	0	1 (100,0 %)	0	0	0	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (13,3 %)	0	0	0	0	0	2 (22,2 %)	0	0

3.2 Räumliche Situation bei Nachweis von Erregern mit speziellen und/oder multiplen Resistenzen

Die Betrachtung der räumlichen Situation und der täglichen Zimmerbelegung ist bei Nachweis eines MRE oder Erregers mit speziellen Resistenzen bei neonatologischen Patienten wichtig, um mögliche Transmissionen von Erregern zu vermeiden, respektive nachverfolgen zu können.

Der eine (0,2 %) Patient mit einem MRSA-Nachweis im mikrobiellen KoS lag mit einem weiteren Patienten zusammen. Bei diesem wurde kein MRSA jedoch *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus haemolyticus* im mikrobiellen KoS detektiert. Diese zeigten ebenfalls eine Resistenz gegen dieselben Antibiotika, sodass eine Kohorten-Isolierung erfolgen konnte.

Bei beiden Patienten mit VRE-Nachweis im mikrobiellen KoS erfolgte jeweils eine sofortige Einzelzimmer-Isolierung.

Bei den Patienten mit einem 2MRGN NeoPäd-Erregernachweis wurde, soweit aus den Dokumentationen ersichtlich, vermutlich eine spezielle Barrierepflege durchgeführt, da diese Patienten zur selben Zeit auch mit Patienten ohne einen MRGN-Nachweis im selben Zimmer behandelt wurden. Teilweise erfolgte auch eine Kohortierung von Patienten mit demselben Erreger-Nachweisen im mikrobiellen KoS soweit die räumliche Situation es zuließ. Bei einem Patienten mit initialem 2MRGN NeoPäd *E. coli*-Nachweis im KoS und im Verlauf positiven 3MRGN *E. coli*-Nachweis wurde bei zeitnaher Entlassung auf eine Isolation verzichtet. Bei einem weiteren Patienten mit einem 3MRGN *E. coli*-Nachweis wurde eine Einzelzimmer-Isolierung vorgenommen.

3.3 Darstellung des Zusammenhangs zwischen Antiinfektiva-Episoden und mikrobiellen Kolonisationscreening-Ergebnissen

Ein mikrobielles KoS wurde bei allen 65 Patienten mit einem GG < 1500 g durchgeführt, auch bei den vier (6,2 %) Patienten, die keine antiinfektive Therapie erhielten. Alle 65 Patienten hatten mindestens ein positives Ergebnis im mikrobiellen KoS. Unter den 432 Patienten mit einem GG ≥ 1500 g blieben 179 (41,4 %) Patienten ohne Antiinfektiva-Episode, wobei bei 3 (0,7 %) dieser Patienten kein mikrobielles KoS durchgeführt wurde. Von den Patienten mit einem GG ≥ 1500 g, die nicht antiinfektiv behandelt wurden, hatten 148 (34,7 %) Patienten ein positives Screeningergebnis, während es nur 28 (6,6 %) Patienten mit einem negativen Ergebnis im mikrobiellen KoS waren. Bei 253 (58,6 %) Patienten mit einem GG ≥ 1500 g mit ≥ 1 Antiinfektiva-Episode erfolgte ebenfalls bei 3 (0,7 %) Patienten kein mikrobielles KoS. Von den Patienten mit einem GG ≥ 1500 g, die eine antiinfektive Therapie erhielten, fiel das mikrobielle KoS bei 237 (55,6 %) Patienten positiv aus, bei 13 (3,1 %) negativ. Somit wurden Patienten mit einem GG ≥ 1500 g, die ein positives mikrobielles KoS erhalten haben, deutlich seltener antiinfektiv therapiert ($p = < 0,0001$) (Tabelle 36 und 37).

Tabelle 36: Zusammenhang von Antiinfektiva-Episoden und mikrobiellem Kolonisierungsscreening

	Gesamtkollektiv, n = 497 (100 %)		Patienten GG < 1500 g, n = 65 (100 %)		Patienten GG ≥ 1500 g, n = 432 (100 %)		P-Wert
	≥ 1	keine	≥ 1	keine	≥ 1	keine	
Antiinfektiva-Episode							
KoS	311 (62,6 %)	180 (36,2 %)	61 (93,8 %)	4 (6,2 %)	250 (57,8 %)	176 (40,7 %)	< 0,0001
Kein KoS	3 (0,6 %)	3 (0,6 %)	0	0	3 (0,7 %)	3 (0,7 %)	-

Tabelle 37: Zusammenhang von Antiinfektiva-Episoden sowie positiven und negativen mikrobiellen Kolonisierungsscreeningergebnissen

	Gesamtkollektiv, n = 491 (100 %)		Patienten GG < 1500 g, n = 65 (100 %)		Patienten GG ≥ 1500 g, n = 426 (100 %)		P-Wert
	≥ 1	keine	≥ 1	keine	≥ 1	Keine	
Antiinfektiva-Episode							
Positives KoS	298 (60,7 %)	152 (31,0 %)	61 (93,8 %)	4 (6,2 %)	237 (55,6 %)	148 (34,7 %)	< 0,0001
Negatives KoS	13 (2,6 %)	28 (5,7 %)	0	0	13 (3,1 %)	28 (6,6 %)	-

Bei Betrachtung der Antiinfektiva-Episoden und des mikrobiellen KoS während der einzelnen stationären Aufenthalte ist zu sehen, dass vor allem Patienten mit mehreren stationären Aufenthalten nicht jedes Mal eine antiinfektive Therapie erhielten und/ oder gescreent wurden. Andere Patienten hingegen erhielten kein mikrobielles KoS, wurden aber antiinfektiv therapiert (Tabelle 38).

Tabelle 38: Zusammenhang von Antiinfektiva-Episoden und mikrobiellem Kolonisierungsscreening während der einzelnen stationären Aufenthalte

	Gesamtkollektiv		Patienten GG < 1500 g		Patienten GG ≥ 1500 g		P-Wert
	≥ 1	keine	≥ 1	keine	≥ 1	keine	
1. Aufenthalt	n = 497 (100 %)		n = 65 (100 %)		n = 432 (100 %)		< 0,0001
KoS	303 (61,0 %)	187 (37,6 %)	61 (93,8 %)	4 (6,2 %)	242 (56,0 %)	183 (42,4 %)	
Kein KoS	3 (0,6 %)	4 (0,8 %)	0	0	3 (0,7 %)	4 (0,9 %)	
2. Aufenthalt	n = 40 (100 %)		n = 16 (100 %)		n = 24 (100 %)		0,6214 0,5928
KoS	15 (37,5 %)	8 (20,0 %)	3 (18,8 %)	3 (18,8 %)	12 (50,0 %)	5 (20,8 %)	
Kein KoS	5 (12,5 %)	12 (30,0 %)	2 (12,5 %)	8 (50,0 %)	3 (12,5 %)	4 (16,7 %)	
3. Aufenthalt	n = 7 (100 %)		n = 3 (100 %)		n = 4 (100 %)		- 0,4000
KoS	2 (28,6 %)	0	0	0	2 (50,0 %)	0	
Kein KoS	1 (14,3 %)	4 (57,1 %)	0	3 (100,0 %)	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)	

Wurde bei Patienten, die eine antiinfektive Therapie sowie ein mikrobielles KoS erhielten, der Zeitpunkt des ersten mikrobiellen KoS mit dem Startdatum der Antiinfektiva-Episode verglichen, so ist zu sehen, dass sowohl in Bezug auf das Gesamtkollektiv, als auch unter Betrachtung von Patienten mit einem GG < 1500 g bzw. ≥ 1500 g das erste KoS bei allen Aufenthalten überwiegend am Startdatum der Antiinfektiva-Episode durchgeführt wurde (Tabelle 39).

Tabelle 39: Zusammenhang des Zeitpunktes des ersten mikrobiellen Kolonisationscreening mit dem Beginn der Antiinfektiva-Episode bei den einzelnen stationären Aufenthalten

Zeitpunkt des KoS	Gesamtkollektiv	Patienten GG < 1500 g	Patienten GG ≥ 1500 g	P-Wert
1. Aufenthalt	n = 303 (100 %)	n = 61 (100 %)	n = 242 (100 %)	0,0365
<u>3-14 Tage vor</u> Beginn Antiinfektiva-Episode	17 (5,6 %)	7 (11,5 %)	10 (4,1 %)	
<u>1-2 Tage vor</u> Beginn Antiinfektiva-Episode	45 (14,9 %)	9 (14,8 %)	36 (14,9 %)	
<u>Startdatum</u> der Antiinfektiva-Episode	219 (72,3 %)	37 (60,7 %)	182 (75,2 %)	
<u>1-2 Tage nach</u> Beginn Antiinfektiva-Episode	5 (1,7 %)	2 (3,3 %)	3 (1,2 %)	
<u>3-12 Tage nach</u> Beginn Antiinfektiva-Episode	17 (5,6 %)	6 (9,8 %)	11 (4,5 %)	
2. Aufenthalt	n = 15 (100 %)	n = 3 (100 %)	n = 12(100 %)	0,0813
<u>3-14 Tage vor</u> Beginn Antiinfektiva-Episode	0	0	0	
<u>1-2 Tage vor</u> Beginn Antiinfektiva-Episode	1 (6,7 %)	1 (33,3 %)	0	
<u>Startdatum</u> der Antiinfektiva-Episode	12 (80,0 %)	1 (33,3 %)	11 (91,7 %)	
<u>1-2 Tage nach</u> Beginn Antiinfektiva-Episode	1 (6,7 %)	0	1 (8,3 %)	
<u>3-12 Tage nach</u> Beginn Antiinfektiva-Episode	1 (6,7 %)	1 (33,3 %)	0	
3. Aufenthalt	n = 2 (100 %)	n = 0 (%)	n = 2 (100 %)	-
<u>3-14 Tage vor</u> Beginn Antiinfektiva-Episode	0	0	0	
<u>1-2 Tage vor</u> Beginn Antiinfektiva-Episode	0	0	0	
<u>Startdatum</u> der Antiinfektiva-Episode	2 (100,0 %)	0	2 (100,0 %)	
<u>1-2 Tage nach</u> Beginn Antiinfektiva-Episode	0	0	0	
<u>3-12 Tage nach</u> Beginn Antiinfektiva-Episode	0	0	0	

3.3.1 Entwicklung einer Infektion mit einem im mikrobiellen Kolonisationscreening nachgewiesenen Erreger

Wie viele Patienten mit einem Nachweis, eines in dieser Arbeit ausgewählten Erregers, im mikrobiellen KoS eine Infektion mit dem darin detektierten identischen Erreger entwickelten, wird in der folgenden Tabelle 40 dargestellt und den folgenden Abschnitten beschrieben.

Diese Auswertung wurde dann als Ausgangslage für die Berechnung der in Abschnitt 3.4 aufgezeigten Werte für Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV verwendet.

Tabelle 40: Anzahl von Patienten mit einem Erregernachweis im mikrobiellen Kolonisationscreening und Entwicklung einer Infektion mit demselben phänotypischen Erreger

Erreger	Gesamtkollektiv, n = 497 (100 %)	Patienten GG < 1500 g, n = 65 (100 %)	Patienten GG ≥ 1500 g, n = 432 (100 %)
<i>S. aureus</i> -Nachweis im KoS			
Keine Antiinfektiva-Episode	34 (6,8 %)	3 (4,6 %)	31 (7,2 %)
≥ 1 Antiinfektiva-Episode	53 (10,7 %)	21 (32,3 %)	32 (7,4 %)
Nachweis in weiteren mikrobiologischen Untersuchungen	10 (2,0 %)	3 (4,6 %)	7 (1,6 %)
Nachweis im KoS ≥ 2 Tage zuvor	5 (1,0 %)	2 (3,1 %)	3 (0,7 %)
<i>E. faecalis</i> -Nachweis im KoS			
Keine Antiinfektiva-Episode	79 (15,9 %)	3 (4,6 %)	76 (17,6 %)
≥ 1 Antiinfektiva-Episode	186 (37,4 %)	58 (89,2 %)	128 (26,6 %)
Nachweis in weiteren mikrobiologischen Untersuchungen	11 (2,2 %)	4 (6,2 %)	7 (1,6 %)
Nachweis im KoS ≥ 2 Tage zuvor	4 (0,8 %)	0	4 (0,9 %)
<i>E. faecium</i> -Nachweis im KoS			
Keine Antiinfektiva-Episode	9 (1,8 %)	0	9 (2,1 %)
≥ 1 Antiinfektiva-Episode	23 (4,6 %)	7 (10,8 %)	16 (3,7 %)
Nachweis in weiteren mikrobiologischen Untersuchungen	4 (0,8 %)	1 (1,5 %)	3 (0,7 %)
Nachweis im KoS ≥ 2 Tage zuvor	0	0	0
<i>E. coli</i> -Nachweis im KoS			
Keine Antiinfektiva-Episode	40 (8,0 %)	1 (1,5 %)	39 (9,0 %)
≥ 1 Antiinfektiva-Episode	80 (16,1 %)	13 (20,0 %)	67 (15,5 %)
Nachweis in weiteren mikrobiologischen Untersuchungen	3 (0,6 %)	1 (1,5 %)	2 (0,5 %)
Nachweis im KoS ≥ 2 Tage zuvor	0	0	0
<i>K. pneumoniae</i> -Nachweis im KoS			
Keine Antiinfektiva-Episode	16 (3,2 %)	2 (3,1 %)	14 (3,2 %)
≥ 1 Antiinfektiva-Episode	28 (5,6 %)	17 (26,2 %)	11 (2,5 %)
Nachweis in weiteren mikrobiologischen Untersuchungen	3 (0,6 %)	2 (3,1 %)	1 (0,2 %)
Nachweis im KoS ≥ 2 Tage zuvor	1 (0,2 %)	1 (1,5 %)	0
<i>K. oxytoca</i> -Nachweis im KoS			
Keine Antiinfektiva-Episode	15 (3,0 %)	3 (4,6 %)	12 (2,8 %)
≥ 1 Antiinfektiva-Episode	38 (7,6 %)	22 (33,8 %)	16 (3,7 %)
Nachweis in weiteren mikrobiologischen Untersuchungen	0	0	0
Nachweis im KoS ≥ 2 Tage zuvor	0	0	0
<i>E. cloacae</i> -Komplex-Nachweis im KoS			
Keine Antiinfektiva-Episode	11 (2,2 %)	0	11 (2,5 %)
≥ 1 Antiinfektiva-Episode	52 (10,5 %)	20 (30,8 %)	32 (7,4 %)
Nachweis in weiteren mikrobiologischen Untersuchungen	3 (0,6 %)	3 (4,6 %)	0
Nachweis im KoS ≥ 2 Tage zuvor	2 (0,4 %)	2 (3,1 %)	0
<i>A. baumannii</i> -Komplex-Nachweis im KoS			
Keine Antiinfektiva-Episode	3 (0,6 %)	0	3 (0,7 %)
≥ 1 Antiinfektiva-Episode	15 (3,0 %)	7 (10,8 %)	8 (1,9 %)
Nachweis in weiteren mikrobiologischen Untersuchungen	0	0	0
Nachweis im KoS ≥ 2 Tage zuvor	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i> -Nachweis im KoS			
Keine Antiinfektiva-Episode	1 (0,2 %)	0	1 (0,2 %)
≥ 1 Antiinfektiva-Episode	7 (1,4 %)	2 (3,1 %)	5 (1,5 %)
Nachweis in weiteren mikrobiologischen Untersuchungen	0	0	0
Nachweis im KoS ≥ 2 Tage zuvor	0	0	0

3.3.1.1 *Staphylococcus aureus*-Nachweise

Von Patienten mit einem GG < 1500 g und einem positiven *S. aureus*-Nachweis im KoS entwickelten drei (4,6 %) Patienten keine Infektion. Weitere 21 (32,3 %) Patienten hatten ≥ 1 Antiinfektiva-Episode unabhängig vom Zeitpunkt des mikrobiellen KoS. Unter Erweiterung des Probenumfangs um beispielsweise andere Abstriche, Urin, Stuhl oder Blutkulturen wurden elf Nachweise von *S. aureus* bei drei (4,6 %) Patienten mit einem GG < 1500 g einer Infektion zugeordnet. Bei zwei dieser Patienten war *S. aureus* auch im mikrobiellen KoS zwei oder mehr Tage zuvor nachgewiesen worden (Tabelle 40).

Unter den mit *S. aureus* besiedelten Patienten mit einem GG ≥ 1500 g hatten 31 (7,2 %) Patienten keine Antiinfektiva-Episode, 32 (7,4 %) Patienten unabhängig vom Zeitpunkt der *S. aureus*-Kolonisation ≥ 1 Antiinfektiva-Episode. Mit Hilfe weiterer mikrobiologischer Untersuchungen wurden zehn *S. aureus*-Nachweise von 7 (1,6 %) Patienten jeweils einer Infektion zugeordnet. Drei (0,7 %) der sieben Patienten hatten zuvor einen *S. aureus*-Nachweis im KoS. Bei einem (0,2 %) Patienten wurde MRSA im KoS nachgewiesen. Der Nachweis von MRSA im mikrobiellen KoS und in einem anderen mikrobiologischen Material erfolgte am gleichen Tag (Tabelle 40).

3.3.1.2 *Enterococcus faecalis*- und *Enterococcus faecium*-Nachweise

Von den Patienten mit einem GG < 1500 g, die mit *E. faecalis* besiedelt waren, hatten drei (4,6 %) Patienten keine Antiinfektiva-Episode. 58 (89,2 %) Patienten hatten ≥ 1 Antiinfektiva-Episode, unabhängig davon, ob *E. faecalis* die Infektion auslöste. Weitere mikrobiologische Diagnostik zeigte, dass es sieben Nachweise von *E. faecalis* bei vier (6,2 %) Patienten gab, die als Infektion gewertet werden konnten. Keiner dieser Patienten hatte einen Nachweis mit demselben Erreger im KoS zuvor (Tabelle 40).

Bei mit *E. faecalis* besiedelten Patienten mit einem GG ≥ 1500 g erhielten 76 (17,6 %) Patienten keine antiinfektive Therapie, während 128 (26,6 %) antiinfektiv behandelt wurden, unabhängig vom Zeitpunkt der *E. faecalis*-Besiedlung. Mithilfe weiterer mikrobieller Untersuchungen wurden 15 *E. faecalis*-Nachweise bei 7 (1,6 %) Patienten einer Infektion zugeordnet. Vier (0,9 %) dieser Patienten hatten zuvor einen Nachweis von *E. faecalis* im KoS (Tabelle 40).

Es gab sieben (10,8 %) Patienten mit einem GG < 1500 g, die mit *E. faecium* besiedelt waren. Diese Patienten hatten unabhängig davon, ob *E. faecium* diese auslösten, ≥ 1 Antiinfektiva-Episode. In weiteren mikrobiologischen Materialien gab es einen Nachweis von *E. faecium*, der als Infektion gewertet werden konnte. Dieser eine (1,5 %) Patient hatte keinen *E. faecium*-Nachweis im KoS zuvor (Tabelle 40).

Unter den Patienten mit einem GG ≥ 1500 g, die mit *E. faecium* kolonisiert waren, zeigten 9 (2,1 %) Patienten keine Antiinfektiva-Episode auf, 16 (3,7 %) Patienten wurden unabhängig vom Zeitpunkt der Kolonisation antiinfektiv behandelt. In weiterer mikrobiologischer Diagnostik konnten vier *E. faecium*-Nachweise bei drei (0,7 %) Patienten als Infektion gewertet werden. In einem Fall wurde VRE nachgewiesen. Kein Patient hatte einen *E. faecium*-Nachweis oder VRE-Nachweis im KoS zwei oder mehr Tage zuvor (Tabelle 40).

3.3.1.3 *Escherichia coli*-Nachweise

Unter den mit *E. coli* besiedelten Patienten mit einem GG < 1500 g hatte ein (1,5 %) Patient keine Antiinfektiva-Episode, dieser Patient zeigte jedoch einen 2MRGN NeoPäd *E. coli*-Nachweis im letzten KoS auf. 13 (20,0 %) Patienten hatten unabhängig von der *E. coli*-Kolonisation ≥ 1 Antiinfektiva-Episode. In weiteren mikrobiologischen Untersuchungen

wurde nur ein *E. coli*-Nachweis bei einem (1,5 %) Patienten als Infektion gewertet, der keinen Nachweis im KoS zuvor hatte (Tabelle 40).

Von den mit *E. coli* kolonisierten Patienten mit einem GG \geq 1500 g, entwickelten 39 (9,0 %) Patienten keine Infektion, darunter waren 2 (0,5 %) Patienten mit einem 2MRGN NeoPäd *E. coli*-Nachweis im KoS. 67 (15,5 %) Patienten hatten \geq 1 Antiinfektiva-Episode unabhängig vom Zeitpunkt der *E. coli*-Besiedlung, wovon fünf (1,2 %) einen 2MRGN NeoPäd- und zwei (0,4 %) einen 3MRGN-Nachweis hatten. Darunter zählt ein (0,2 %) Patient, der zunächst eine 2MRGN NeoPäd- und im weiteren stationären Verlauf eine 3MRGN *E. coli*-Kolonisation hatte. Mit Hilfe der weiteren mikrobiologischen Untersuchungen wurden zwei *E. coli*-Nachweise bei zwei (0,5 %) Patienten Infektionen zugeordnet. Diese beiden Patienten blieben ohne einen *E. coli*-Nachweis im KoS zuvor. Keine Infektion wurde durch ein 2MRGN NeoPäd oder 3MRGN verursacht (Tabelle 40).

3.3.1.4 *Klebsiella pneumoniae*- und *Klebsiella oxytoca*-Nachweise

Von den mit *K. pneumoniae* kolonisierten Patienten mit einem GG $<$ 1500 g entwickelten 2 (3,1 %) Patienten keine Infektion, 17 (26,2 %) Patienten hatten \geq 1 Antiinfektiva-Episode. Mit Hilfe der weiteren mikrobiologischen Materialien konnten drei *K. pneumoniae*-Nachweise festgestellt werden, die als Infektion gewertet wurden. Dies betraf zwei (3,1 %) Patienten wovon nur einer (1,5 %) ein positives mikrobielles KoS mit *K. pneumoniae* zuvor hatte (Tabelle 40).

Von den Patienten mit einem GG \geq 1500 g, die mit *K. pneumoniae* besiedelt waren, hatten 14 (3,2 %) Patienten keine, 11 (2,5 %) Patienten \geq 1 Antiinfektiva-Episode. Weitere mikrobiologische Materialien zeigten, dass es einen *K. pneumoniae*-Nachweis gab, der als Infektion gewertet werden konnte. Einen Nachweis mit demselben Erreger im vorherigen KoS gab es nicht (Tabelle 40).

Drei (4,6 %) Patienten mit einem GG $<$ 1500 g, die mit *K. oxytoca* besiedelt waren, zeigten keine Antiinfektiva-Episode auf. 22 (33,8 %) Patienten hatten \geq 1 antiinfektive Therapie, unabhängig vom Zeitpunkt des Erregernachweises im KoS. *K. oxytoca* löste bei keinem Patienten eine Infektion aus (Tabelle 40).

Es gab 12 (2,8 %) Patienten mit einem GG \geq 1500 g, die mit *K. oxytoca* besiedelt waren und nicht antiinfektiv behandelt wurden, sowie 16 (3,7 %) Patienten, die unabhängig davon, ob *K. oxytoca* auch die Infektion auslöste, antiinfektiv therapiert wurden. In weiterer mikrobiologischer Diagnostik gab es keinen Nachweis von *K. oxytoca* (Tabelle 40).

3.3.1.5 *Enterobacter cloacae*-Komplex-Nachweise

Alle 20 (30,8 %) mit dem *E. cloacae*-Komplex besiedelten Patienten mit einem GG $<$ 1500 g hatten \geq 1 Antiinfektiva-Episode, unabhängig davon, ob dieser Erreger auch der Auslöser der Infektion war. Darunter waren vier (6,2 %) Patienten mit einem 2MRGN NeoPäd *E. cloacae*-Komplex-Nachweis. Unter Erweiterung des Probenumfangs wurden acht

Erregernachweise von drei (4,6 %) Patienten mit einem GG < 1500 g einer Infektion zugeordnet. Bei zwei (3,1 %) dieser Patienten war *E. cloacae*-Komplex auch im mikrobiellen KoS zuvor nachgewiesen worden. Ein (1,5 %) Patient davon hatte dabei einen 2MRGN NeoPäd *E. cloacae*-Komplex-Nachweis, was somit als eine 2MRGN NeoPäd Infektion gezählt werden kann (Tabelle 40).

Von den mit *E. cloacae*-Komplex kolonisierten Patienten mit einem GG \geq 1500 g hatten elf (2,5 %) keine Antiinfektiva-Episode während der stationären Aufenthalte, darunter waren zwei (0,5 %) Patienten, die mit einem 2MRGN NeoPäd besiedelt waren. 32 (7,4 %) hatten \geq 1 Antiinfektiva-Episode, unabhängig vom Zeitpunkt der *E. cloacae*-Komplex-Kolonisation. Sieben (1,6 %) Patienten wiesen dabei Antibiotikaresistenzen auf. Bei diesen Patienten wurde in weiteren mikrobiologischen Untersuchungen kein *E. cloacae*-Komplex nachgewiesen, der als Infektion gewertet wurde (Tabelle 40).

3.3.1.6 *Acinetobacter baumannii*-Komplex-Nachweise

Unter den mit *A. baumannii*-Komplex besiedelten Patienten mit einem GG < 1500 g hatten sieben (10,8 %) Patienten unabhängig vom Zeitpunkt der *A. baumannii*-Komplex-Kolonisation \geq 1 Antiinfektiva-Episode, darunter vier (6,2 %) Patienten mit einem 2MRGN NeoPäd-Nachweis. In weiteren mikrobiologischen Untersuchungen gab es keinen *A. baumannii* Komplex-Nachweis, der als Infektion gewertet wurde (Tabelle 40).

Drei (0,7 %) mit dem *A. baumannii*-Komplex besiedelte Patienten mit einem GG \geq 1500 g hatten keine, acht (1,9 %) \geq 1 Antiinfektiva-Episode, unabhängig davon, ob dieser Erreger auch der Auslöser der Infektion war. Vier (0,9 %) dieser Patienten waren mit einem 2MRGN NeoPäd kolonisiert. Auch bei Patienten mit einem GG \geq 1500 g gab es in weiteren mikrobiologischen Untersuchungen keinen Nachweis von *A. baumannii*-Komplex, der als Infektion gewertet werden konnte (Tabelle 40).

3.3.1.7 *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweise

Von den mit *P. aeruginosa* kolonisierten Patienten mit einem GG < 1500 g, hatten zwei (3,1 %) Patienten \geq 1 Antiinfektiva-Episode, jedoch waren die *P. aeruginosa*-Nachweise im KoS nicht verantwortlich für die Infektion, es gab keine weiteren Nachweise in weiterer mikrobieller Diagnostik (Tabelle 40).

Von den Patienten mit einem GG \geq 1500 g, die mit *P. aeruginosa* besiedelt waren, hatte ein (0,2 %) Patient keine Antiinfektiva-Episode, während fünf (1,2 %) Patienten unabhängig von der Kolonisation, antiinfektiv therapiert wurden. Darunter zählt ein (0,2 %) Patient mit einem 2MRGN NeoPäd. In weiteren mikrobiellen Untersuchungen gab es keinen *P. aeruginosa*-Nachweis, der als Infektion gewertet werden konnte (Tabelle 40).

Anhand der oben beschriebenen Erregernachweise im KoS und in weiteren mikrobiologischen Untersuchungen zeigt sich somit, dass bei den Patienten mit einem GG

< 1500 g nur zwei (3,1 %) Patienten eine Infektion mit *S. aureus*, einer (1,5 %) eine Infektion mit *K. pneumoniae* sowie zwei (3,1 %) eine Infektion mit einem Erreger aus dem *E. cloacae*-Komplex hatten, die im mikrobiellen KoS sowie mindestens zwei Tage später in weiterer mikrobiologischer Diagnostik denselben Erregernachweis hatten. Bei den Patienten mit einem GG \geq 1500 g gab es drei (0,7 %) Patienten mit einer *S. aureus*-Infektion sowie vier (0,9 %) Patienten mit einer *E. faecalis*-Infektion, die im mikrobiellen KoS sowie mindestens zwei Tage später in weiterer mikrobieller Diagnostik denselben Erregernachweis hatten.

Im Hinblick auf MRE-Infektionen zeigt sich, dass im Gesamtkollektiv nur ein Patient im mikrobiellen KoS sowie mindestens zwei Tage später in weiterer mikrobieller Diagnostik, in dem Fall in Abstrichen von Hals und Anus, einen 2MRGN NeoPäd *E. cloacae*-Komplex-Nachweis hatte, der als Infektion gewertet werden konnte. Die Rate für eine Infektion mit einem MRGN-Erreger lag im Gesamtkollektiv somit bei 0,2 %. Da es sich dabei um einen Patienten mit einem GG < 1500 g handelte, lag die Rate für eine Infektion mit einem MRGN-Erreger in dieser Patientengruppe bei 1,5 %.

3.3.1.8 Blutkulturen

Bei insgesamt 9 der 27 Patienten, bei denen es sich nach den vergebenen Diagnosen laut Aktendokumentation bei einer Antiinfektiva-Episode um eine Sepsis handelte, hatten einen Erregernachweis in einer angezüchteten Blutkultur, ebenso 7 Patienten mit der vergebenen Diagnose einer neonatalen Infektion. Es wurden hauptsächlich andere, als die in dieser Arbeit betrachteten, Erreger nachgewiesen. Bei der Patientengruppe mit einem GG < 1500 g hatte ein (1,5 %) Patient im Rahmen einer Early-Onset-Infektion einen Nachweis von *Staphylococcus epidermidis* sowie zwei (3,0 %) Patienten im Rahmen einer Late-Onset-Infektion ebenfalls mit einem *Staphylococcus epidermidis*-Nachweis. Bei erneuten Antiinfektiva-Episoden hatte ein (1,5 %) Patient in zwei Blutkulturen jeweils den Nachweis von *Staphylococcus epidermidis*, ein (1,5 %) weiter Patient einmalig, sowie ein (1,5 %) anderer Patient mit *Staphylococcus hominis*. Diese Erregernachweise erfolgten alle aus angelegten Blutkulturen aus aeroben pädiatrischen bzw. aeroben Blutkulturflaschen. Von den Patienten mit einem GG \geq 1500 g hatten drei (0,7 %) eine Early-Onset-Infektion, zwei (0,4 %) mit Nachweisen von *Streptococcus agalactiae* aus einer aeroben pädiatrischen Blutkulturflasche und einer (0,2 %) mit einem *Staphylococcus epidermidis*-Nachweis aus einer anaeroben Blutkulturflasche. Sechs (1,4 %) Patienten hatten im Rahmen einer Late-Onset-Infektion einen Nachweis von *Micrococcus luteus*, *S. aureus* (zwei Nachweise) und *Staphylococcus epidermidis* (drei Nachweise), alle aus einer aeroben pädiatrischen Blutkulturflasche. Bei einer erneuten Antiinfektiva-Episode hatte ein (0,2 %) Patient in einem Blutkultur-Pärchen aus einer aeroben pädiatrischen und anaeroben Blutkulturflasche jeweils einen *E. faecalis*-Nachweis. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen hinsichtlich Blutkultur positiven Infektionen (Tabelle 41).

Tabelle 41: Anzahl Patienten mit Antiinfektiva-Episoden und positiven Blutkulturen

	Gesamtkollektiv, n = 497 (100 %)	Patienten GG < 1500 g, n = 65 (100 %)	Patienten GG ≥ 1500 g, n = 432 (100 %)	P-Wert
Gesamtanzahl Antiinfektiva-Episoden mit positiver Blutkultur	16 (3,2 %)	6 (9,2 %)	10 (2,3 %)	0,2018
1. Antiinfektiva-Episode ≤ 72 h nach Geburt mit positiver Blutkultur	4 (0,8 %)	1 (1,5 %)	3 (0,7 %)	
1. Antiinfektiva-Episode > 72 h nach Geburt mit positiver Blutkultur	8 (1,6 %)	2 (3,1 %)	6 (1,4 %)	
Erneute Antiinfektiva-Episode mit positiver Blutkultur	4 (0,8 %)	3 (4,6 %)	1 (0,2 %)	

Die Betrachtung der in unserer Studie ausgewählten Erreger im KoS und nachfolgend in einer Blutkultur zeigt nur Ergebnisse für die Patientengruppe mit einem GG ≥ 1500 g. Von den zwei (0,5 %) Patienten mit einem GG ≥ 1500 g mit einem *S. aureus*-Nachweis in der Blutkultur hatte kein Patient einen *S. aureus*-Nachweis im mikrobiellen KoS zwei oder mehr Tage zuvor. Hingegen hatte der eine (0,2 %) Patient mit einem GG ≥ 1500 g mit einem *E. faecalis*-Nachweis in der Blutkultur zwei oder mehr Tage zuvor ebenfalls einen Nachweis mit demselben Erreger im mikrobiellen KoS, weshalb dies als Infektion bzw. Sepsis gewertet werden kann.

3.4 Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert

Die Kennzahlen Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV inklusive 95 %-KI (Absatz 2.4) wurden unter Berücksichtigung von Patienten mit vorausgegangenem Erregernachweis im mikrobiellen KoS ausgehend von Patienten mit einem einer Infektion zugeordneten Erregernachweis berechnet. Die Ergebnisse sind jeweils für das Gesamtkollektiv (Tabelle 42), Patienten mit einem GG < 1500 g (Tabelle 43) und Patienten mit einem GG ≥ 1500 g (Tabelle 44) dargestellt.

Für Patienten mit einem GG < 1500 g ergibt sich eine Sensitivität von 100,0 % für *S. aureus* und *E. cloacae*-Komplex, bei vergleichsweise niedriger Spezifität von 69,8 % respektive 71,4 %. Eine Sensitivität von 50,0 % bestand bei *K. pneumoniae*, während die Spezifität 71,4 % betrug. Bei allen anderen Erregern konnte die Sensitivität nicht berechnet werden, während die Spezifität von 9,7 % bis 96,9 % reichte. Die niedrigste Spezifität wurde für *E. faecalis* berechnet. Der PPV ist im Vergleich zum NPV erwartet niedrig. Bei *S. aureus* beträgt dieser 9,5 %, beim *E. cloacae*-Komplex 10,0 % sowie bei *K. pneumoniae* 5,3 %, bei allen anderen Erregern 0,0 %. Der NPV liegt nahezu bei allen Erregern bei 100,0 %, lediglich bei *E. faecalis* mit 66,7 % deutlich niedriger (Tabelle 43).

In der Patientengruppe mit einem GG ≥ 1500 g liegt die Sensitivität bei *S. aureus* bei 75,0 %, bei *E. faecalis* bei 80,0 % und bei *E. faecium* bei 0,0 %, während bei allen anderen die Sensitivität nicht berechnet werden konnte. Die berechnete Spezifität für *S. aureus* betrug 86,0 %, die für *E. faecalis* 54,2 %. Bei den anderen Erregernachweise ist die Spezifität

vergleichsweise hoch und liegt zwischen 77,5 % und 98,6 %. Auch bei dieser Patientengruppe ist der PPV extrem niedrig. Für *S. aureus* liegt er bei 4,8 %, für *E. faecalis* bei 2,0 % und bei allen anderen Erregern bei 0,0 %. Hingegen ergibt die Berechnung des NPV bei allen Erregern nahezu 100,0 % (Tabelle 44).

Es zeigt sich, dass der PPV auch unter Berücksichtigung der berechneten Konfidenzintervalle durchweg sehr niedrig ist und somit aus einem positiven mikrobiellen KoS eine Infektion mit demselben Erreger nicht sicher vorhergesagt werden kann.

Demgegenüber liegt der NPV für alle Erreger bei nahezu 100,0 %, was besagt, dass beim Nichtnachweis eines Erregers folglich auch keine Infektion mit demselben Erreger entsteht.

Tabelle 42: Kennzahlen für alle Patienten mit vorausgegangenem Erregernachweis im mikrobiellen Kolonisationscreening aufgelistet nach Erregerspezies

	Sensitivität (%) 95 %-KI	Spezifität (%) 95 %-KI	PPV (%) 95 %-KI	NPV (%) 95 %-KI
<i>S. aureus</i>	83,3 % (43,7 % - 99,2 %)	83,9 % (80,4 % - 86,9 %)	6,0 % (2,6 % - 13,3 %)	99,8 % (98,6 % - 100,0 %)
<i>E. faecalis</i>	50,0 % (21,5 % - 78,5 %)	48,4 % (44,0 % - 52,9 %)	1,6 % (0,6 % - 4,0 %)	98,3 % (95,8 % - 99,3 %)
<i>E. faecium</i>	0,0 % (0,0 % - 82,2 %)	93,5 % (90,9 % - 95,3 %)	0,0 % (0,0 % - 10,7 %)	99,6 % (98,4 % - 99,9 %)
<i>E. coli</i>	-	77,2 % (73,3 % - 80,7 %)	0,0 % (0,0 % - 3,3 %)	100,0 % (99,0 % - 100,0 %)
<i>K. pneumoniae</i>	50,0 % (2,6 % - 97,4 %)	91,0 % (88,1 % - 93,2 %)	2,2 % (0,1 % - 11,6 %)	99,8 % (98,7 % - 100,0 %)
<i>K. oxytoca</i>	-	89,2 % (96,2 % - 91,7 %)	0,0 % (0,0 % - 6,8 %)	100,0 % (99,1 % - 100,0 %)
<i>E. cloacae</i> -Komplex	100,0 % (17,8 % - 100,0 %)	87,5 % (84,3 % - 90,2 %)	3,2 % (0,6 % - 10,9 %)	100,0 % (99,1 % - 100,0 %)
<i>A. baumannii</i> -Komplex	-	96,3 % (94,3 % - 97,7 %)	0,0 % (0,0 % - 17,6 %)	100,0 % (99,2 % - 100,0 %)
<i>P. aeruginosa</i>	-	98,4 % (96,8 % - 99,2 %)	0,0 % (0,0 % - 32,4 %)	100,0 % (99,2 % - 100,0 %)

Tabelle 43: Kennzahlen für Patienten mit einem Geburtsgewicht < 1500 g mit vorausgegangenem Erregernachweis im mikrobiellen Kolonisationscreening aufgelistet nach Erregerspezies

	Sensitivität (%) 95 %-KI	Spezifität (%) 95 %-KI	PPV (%) 95 %-KI	NPV (%) 95 %-KI
<i>S. aureus</i>	100,0 % (17,8 % - 100,0 %)	69,8 % (57,6 % - 79,8 %)	9,5 % (1,7 % - 28,9 %)	100,0 % (92,0 % - 100,0 %)
<i>E. faecalis</i>	0,0 % (0,0 % - 56,2 %)	9,7 % (4,5 % - 19,6 %)	0,0 % (0,0 % - 6,4 %)	66,7 % (35,4 % - 87,9 %)
<i>E. faecium</i>	-	89,2 % (79,4 % - 94,7 %)	0,0 % (0,0 % - 35,4 %)	100,0 % (93,8 % - 100,0 %)
<i>E. coli</i>	-	78,5 % (67,0 % - 86,7 %)	0,0 % (0,0 % - 21,5 %)	100,0 % (93,0 % - 100,0 %)
<i>K. pneumoniae</i>	50,0 % (25,7 % - 97,4 %)	71,4 % (559,3 % - 81,1 %)	5,3 % (0,3 % - 24,6 %)	97,8 % (88,7 % - 99,9 %)
<i>K. oxytoca</i>	-	61,5 % (49,4 % - 72,4 %)	0,0 % (0,0 % - 13,3 %)	100,0 % (91,2 % - 100,0 %)
<i>E. cloacae</i> -Komplex	100,0 % (17,8 % - 100,0 %)	71,4 % (59,3 % - 81,1 %)	10,0 % (1,8 % - 30,1 %)	100,0 % (92,1 % - 100,0 %)
<i>A. baumannii</i> -Komplex	-	90,8 % (81,3 % - 95,7 %)	0,0 % (0,0 % - 39,0 %)	100,0 % (93,9 % - 100,0 %)
<i>P. aeruginosa</i>	-	96,9 % (89,5 % - 99,5 %)	0,0 % (0,0 % - 82,2 %)	100,0 % (94,3 % - 100,0 %)

Tabelle 44: Kennzahlen für Patienten mit einem Geburtsgewicht ≥ 1500 g mit vorausgegangenem Erregernachweis im mikrobiellen Kolonisationscreening aufgelistet nach Erregerspezies

	Sensitivität (%) 95 %-KI	Spezifität (%) 95 %-KI	PPV (%) 95 %-KI	NPV (%) 95 %-KI
<i>S. aureus</i>	75,0 % (30,1 % - 98,7 %)	86,0 % (82,4 % - 89,0 %)	4,8 % (1,3 % - 13,3 %)	99,7 % (99,7 % - 100,0 %)
<i>E. faecalis</i>	80,0 % (37,6 % - 99,0 %)	54,2 % (49,4 % - 59,0 %)	2,0 % (0,8 % - 5,1 %)	99,6 % (97,6 % - 100,0 %)
<i>E. faecium</i>	0,0 % (0,0 % - 82,2 %)	94,1 % (91,4 % - 96,0 %)	0,0 % (0,0 % - 13,3 %)	99,5 % (98,2 % - 99,9 %)
<i>E. coli</i>	-	77,5 % (73,3 % - 81,2 %)	0,0 % (0,0 % - 3,8 %)	100,0 % (98,9 % - 100,0 %)
<i>K. pneumoniae</i>	-	93,9 % (91,2 % - 95,8 %)	0,0 % (0,0 % - 12,9 %)	100,0 % (99,1 % - 100,0 %)
<i>K. oxytoca</i>	-	93,4 % (90,7 % - 95,4 %)	0,0 % (0,0 % - 12,1 %)	100,0 % (99,0 % - 100,0 %)
<i>E. cloacae</i> -Komplex	-	89,9 % (86,7 % - 92,4 %)	0,0 % (0,0 % - 8,2 %)	100,0 % (99,0 % - 100,0 %)
<i>A. baumannii</i> -Komplex	-	97,4 % (95,4 % - 98,6 %)	0,0 % (0,0 % - 25,9 %)	100,0 % (99,1 % - 100,0 %)
<i>P. aeruginosa</i>	-	98,6 % (97,0 % - 99,4 %)	0,0 % (0,0 % - 39,0 %)	100,0 % (99,1 % - 100,0 %)

S. aureus und *E. faecalis* wurden von den in dieser Studie betrachteten Erregern in Blutkulturen nachgewiesen. Dabei handelte es sich nur um Patienten mit einem GG ≥ 1500 g. Die Berechnung der Kennzahlen bezogen auf den Nachweis dieser Erreger im KoS und im Verlauf in einer Blutkultur ergab die in Tabelle 45 dargestellten ähnlichen Ergebnisse wie oben beschrieben. Für *S. aureus* lag die Sensitivität bei 0,0 %, für *E. faecalis* bei 100,0 %. Die Spezifität war für *S. aureus* mit 83,1 % ziemlich hoch, für *E. faecalis* niedriger mit 48,6 %. Für beide Erreger lag der PPV nahezu bei 0,0 %, der NPV bei nahezu 100,0 % (Tabelle 45).

Tabelle 45: Kennzahlen für alle Patienten mit vorausgegangenem Erregernachweis im mikrobiellen Kolonisationscreening aufgelistet nach Erregerspezies - Blutkultur

	Sensitivität (%) 95 %-KI	Spezifität (%) 95 %-KI	PPV (%) 95 %-KI	NPV (%) 95 %-KI
<i>S. aureus</i>	0,0 % (0,0 % - 94,9 %)	83,1 % (79,5 % - 86,1 %)	0,0 % (0,0 % - 4,4 %)	99,8 % (98,6 % - 100,0 %)
<i>E. faecalis</i>	100,0 % (5,1 % - 100,0 %)	48,6 % (44,2 - 53,0 %)	0,4 % (0,02 % - 2,2 %)	100,0 % (98,4 % - 100,0 %)

4 Diskussion

Früh- und Neugeborene stellen eine Risikogruppe für Infektionen, insbesondere für nosokomiale Infektionen, dar. Vor allem Frühgeborene mit einem GG < 1500 g unterliegen dabei einer erhöhten Morbidität und Mortalität (Polin et al. 2012; Leistner et al. 2013; Geffers et al. 2014; Geffers 2018). Pirr et al. (2021) beschreiben, dass mehr als 90 % der Frühgeborenen auf einer NICU aufgrund eines raschen Verlaufes und damit erhöhter Mortalität bereits bei einem Verdacht auf eine Sepsis antiinfektiv behandelt werden. Die erhöhte Empfänglichkeit (Vulnerabilität) für Infektionen bei Früh- und Neugeborenen mit einem GG < 1500 g zeigt auch unsere Studie. Der Anteil mit mindestens einer Antiinfektiva-Episode war bei Patienten mit einem GG < 1500 g gegenüber Patienten mit einem GG \geq 1500 g signifikant höher. Es wurden in unserer Studie 93,8 % der Frühgeborenen mit einem GG < 1500 g antiinfektiv therapiert, während es 58,6 % der Früh- und Neugeborenen mit einem GG \geq 1500 g waren. Die größere durchschnittliche Anzahl der Antiinfektiva-Episoden in der Patientengruppe mit einem GG < 1500 g indiziert des Weiteren einen längeren Behandlungszeitraum. Ebenfalls könnte umgekehrt eine meist längere Liegedauer und ein längerer Behandlungszeitraum bei dieser Patientengruppe auch ein Risiko für weitere Antiinfektiva-Episoden darstellen. Letztlich war bei einer insgesamt geringen Sterblichkeitsrate im Gesamtkollektiv im Beobachtungszeitraum jene für die Gruppe mit einem GG < 1500 g höher.

4.1 Antiinfektiva-Episoden

Antiinfektive Therapien wurden in unserem Beobachtungszeitraum meist \leq 72 Stunden nach Geburt und somit im Kontext einer Early-Onset-Infektion durchgeführt. Sowohl in Bezug auf eine Early-Onset-Infektion als auch bei Late-Onset-Infektionen zeigte sich trotz des relativ höheren Anteils betroffener Patienten mit einem GG < 1500 g kein signifikanter Unterschied gegenüber Patienten mit einem GG \geq 1500 g.

Eine höhere Vulnerabilität für Early-Onset- und Late-Onset-Infektionen bei Frühgeborenen mit einem niedrigen GG steht im Einklang mit der Literatur (Köstlin-Gille et al. 2021). Abweichend von den Ergebnissen unserer Studie wird jedoch ein überwiegender Anteil von Late-Onset-Infektionen beschrieben (Stoll und Hansen 2003; Bekhof et al. 2013; Köstlin-Gille et al. 2021). Zudem beziehen sich die meisten Studien bei dieser zeitlichen Einteilung von Infektionen auf eine durch eine positive Blutkultur bestätigte EOS respektive LOS ohne Berücksichtigung klinischer Merkmale (Hornik et al. 2012; Köstlin-Gille et al. 2021). So beschreiben Köstlin-Gille et al. (2021), dass eine durch eine positive Blutkultur bestätigte EOS bei 1,1 % der Patienten mit einem GG < 1500 g auftrat, am häufigsten ausgelöst durch *E. coli*, gefolgt von KNS während bei 11,9 % eine LOS in absteigender Reihenfolge am häufigsten durch einen Nachweis von KNS und *S. aureus* in einer Blutkultur ausgelöst wurde. Die Auswertung unserer Ergebnisse, unter diesen sich nur auf eine Blutkultur stützenden

Kriterien zeigte, dass von der Patientengruppe mit einem GG < 1500 g nur ein (1,5 %) Patient eine Early-Onset-Infektion sowie zwei (3,0 %) Patienten eine Late-Onset-Infektion entwickelten. Bezogen auf Patienten mit einem GG \geq 1500 g erfüllten drei (0,7 %) Patienten die Definition einer Early-Onset-Infektion und sechs (1,4 %) Patienten jene einer Late-Onset-Infektion. Dabei entsprechen unsere detektierten Erregernachweise in der Blutkultur denen der Studie von Köstlin-Gille et al. (2021).

Es zeigt sich, dass der Anteil der Late-Onset-Infektionen zwar höher zu sein scheint, sich jedoch aufgrund der geringen Anzahl von entnommenen Blutkulturen in dieser Studie unter Berücksichtigung nur des Kriteriums (Blutkultur) keine Aussage zur Häufigkeit des Auftretens einer EOS und LOS treffen lässt. Vor diesem Hintergrund könnten sich unsere von der Literatur in diesem Punkt abweichenden Ergebnisse erklären lassen.

Eine größere Vulnerabilität von Frühgeborenen mit einem GG < 1500 g zeigte sich in unserer Arbeit auch in Bezug auf nosokomiale Infektionen. So wurde eine antiinfektive Therapie aufgrund einer nach den KISS-Definitionen als nosokomial gewerteten Infektion bei Patienten mit einem GG < 1500 g signifikant häufiger als bei Patienten mit einem GG \geq 1500 g durchgeführt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Sohn et al. (2001) sowie Ramasethu (2017), dass Frühgeborene mit einem niedrigen GG besonders anfällig für nosokomiale Infektionen sind. Als Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen wurden sowohl in unserer Arbeit als auch in der Literatur insbesondere die signifikant längere Liegedauer sowie die erhöhte Anzahl von Devices, die bei Frühgeborenen mit einem GG < 1500 g zum Einsatz kamen, eruiert (Sohn et al. 2001; KRINKO 2007; Ramasethu 2017).

4.2 Untersuchungsergebnisse und Umsetzung des mikrobiellen Kolonisationscreening

Das mikrobielle KoS erfolgte am häufigsten als Abstrich aus dem Anus gefolgt vom Nasen-Rachen-Raum. In der Umfrage von Litz et al. (2019b) mit 80 teilnehmenden NICUs hinsichtlich der Umsetzung des mikrobiellen KoS zeigte sich ebenfalls, dass am häufigsten Anus-Abstriche sowie Rachen-Abstriche und respiratorisches Trachealsekret im Rahmen des KoS eingeschickt wurde. Es wird zudem beschrieben, dass nur ein Drittel der an der Umfrage teilgenommenen NICUs regelhaft Abstriche vom Nasenvorhof bezüglich eines Nachweises von MSSA und MRSA abgenommen haben (Litz et al. 2019b). Eine Unterscheidung zwischen einem reinen Rachen-Abstrich oder Nasen-Abstrich wie es Litz et al. (2019b) beschrieben, gab es in unserer Arbeit nicht und könnte vor allem den nur einmaligen MRSA-Nachweis erklären. Zudem erfolgte in unserer Studie eine Erweiterung des mikrobiellen KoS auf Abstriche vom Ohr insbesondere beim ersten mikrobiellen KoS sowie vereinzelt von Nabel und Magensekret, welche in den Empfehlungen (KRINKO 2012a) nicht erwähnt werden und somit vermutlich auf theoretischen Überlegungen der UMG basieren. Haase et al. (2013) untersuchten ebenfalls zusätzlich Ohrabstriche im Rahmen des mikrobiellen KoS. Sie konnten zeigen, dass vor allem Ohr-Abstriche im

Rahmen des ersten mikrobiellen KoS einen positiven Erregernachweis ergaben, diese bei Folgeabstrichen jedoch denen aus Anus und Rachen hinsichtlich eines Erregernachweises deutlich unterlegen waren (Haase et al. 2013). Dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie. Erneute Abnahmen von Ohr-Abstrichen als mikrobielles KoS scheinen laut Haase et al. (2013) somit verzichtbar zu sein und wurden in unserer Studie auch bei einem längeren stationären Aufenthalt nicht jedes Mal mit durchgeführt.

Die Häufigkeit der durchgeführten mikrobiellen KoS im Jahr 2012 von einmal pro Woche steht im Einklang mit der Empfehlung eines wöchentlichen mikrobiellen KoS sowie den Ergebnissen von Litz et al. (2019b).

4.3 Erregernachweise im mikrobiellen Kolonisationscreening mit besonderer Relevanz für neonatologische Patienten

Eine Kolonisation mit Erregern ist ein physiologischer Prozess, dem Früh- und Neugeborene direkt nach der Geburt ausgesetzt sind (Underwood und Sohn 2017; Freudenhammer et al. 2019). Eine solche natürliche Besiedlung kann insbesondere bei unvollständig ausgereiften Abwehrmechanismen bei Früh- und auch Neugeborenen zum Auslöser einer nachfolgenden Infektion werden (KRINKO 2007).

Die in dieser Arbeit betrachteten Erreger, die mittels mikrobiellen KoS detektiert wurden, sind ebenfalls in der Umfrage von (Litz et al. 2019b) am häufigsten mit aufgeführt. Der Nachweis eines für diese Arbeit ausgewählten Erregers erfolgte mit Abstand am häufigsten für *E. faecalis*. Zum selben Ergebnis kamen auch Ziegler und Schäfer (2015), die in ihrer Untersuchung Enterokokken neben KNS am häufigsten aus dem mikrobiellen KoS nachgewiesen haben (Ziegler und Schäfer 2015).

MRE, die besonders relevant für Früh- und Neugeborene sind, wurden in dieser Studie nur selten im mikrobiellen KoS nachgewiesen. Während im Gesamtkollektiv MRSA einmal, VRE zweimal im mikrobiellen KoS jeweils bei Patienten mit einem GG ≥ 1500 g nachgewiesen wurden, gab es 70 MRGN-Nachweise im mikrobiellen KoS, 27 Nachweise bei Patienten mit einem GG < 1500 g, 43 bei Patienten mit einem GG ≥ 1500 g.

Der einmalige Nachweis einer MRSA-Kolonisation zu demgegenüber relativ häufiger MSSA-Detektion mit 221 Nachweisen im KoS weist darauf hin, dass ein KoS hinsichtlich *S. aureus* auch zur Detektion von MSSA sinnvoll und wichtig sein kann. Denn nicht nur MRSA stellt bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen einen potentiellen Auslöser für nosokomiale Infektionen auf NICUs dar, sondern auch MSSA kann einen relevanten Anteil der Morbidität bei Früh- und Neugeborenen mitbegründen (Simon 2019; Slingerland et al. 2020).

Hinsichtlich des MRGN-Nachweises beschrieben Ziegler und Schäfer (2015) einen vergleichbar hohen Anteil des MRGN-Nachweises im mikrobiellen KoS. Sie konnten *E. coli*, *Enterobacter spp.* sowie *Acinetobacter spp.* mit entsprechenden Antibiotika-Resistenzen

nachweisen. Darüber konnten sie zeigen, dass insbesondere bei Frühgeborenen mit einem GG < 1500 g eine längere Liegedauer einen Risikofaktor für eine MRE-Kolonisation darstellt. So waren in deren Gesamtkollektiv mit 195 Neugeborenen im Eingangsscreening keines und im Verlauf des stationären Aufenthaltes 12 (35,0 %) Neugeborenen mit einem GG < 1500 g mit einem MRGN kolonisiert. Demgegenüber hatten im Eingangsscreening zwei Neugeborene mit einem GG \geq 1500 g bereits eine MRGN-Besiedlung und im weiteren Verlauf lediglich 14 (8,7 %) dieser Patientengruppe (Ziegler und Schäfer 2015). Somit ist in deren Ergebnissen bezogen auf die Anzahl der Patienten der Anteil Frühgeborener mit einem GG < 1500 g und einer gleichzeitigen MRGN-Kolonisation im Vergleich zu Patienten mit einem GG \geq 1500 g höher, was auch wir in unseren Ergebnissen beschreiben können. Eine potentielle Quelle für MRGN-Erreger stellt dabei vor allem die patientennahe Umgebung dar. Vor allem durch die intensive Pflege, Haut- und Wundversorgung, chirurgische Interventionen, den Einsatz vieler verschiedener Devices sowie der Art der Verabreichung von Nahrung kann eine Übertragung und folgende Erreger-Besiedlung erfolgen (Simon und Tenenbaum 2013).

MRE werden seltener auch von einer besiedelten Mutter mit vorausgehendem längerem Krankenhausaufenthalt während und nach der Geburt durch indirekten oder direkten Kontakt übertragen (Rettedal et al. 2012; Denkel et al. 2014). Dieser Risikofaktor einer vorbestehenden MRE-Kolonisation der Mutter konnten wir in unserer Studie bei keinem Patienten nachweisen. Da weiterhin bei insgesamt nur fünf (1,0 %) Früh- und Neugeborenen ein MRE im mikrobiellen KoS nachgewiesen wurde, dessen Mutter lediglich ein Risiko für eine MRE-Besiedlung hatte, scheint primär die stationäre Umgebung die Kolonisation der Patienten in dieser Studie bedingt zu haben. Dies steht im Einklang mit dem zuvor bereits genannten Aspekt einer längeren Verweildauer als möglichem Risikofaktor für eine Kolonisation bzw. Infektion (Ziegler und Schäfer 2015). Die Ergebnisse unserer Studie weisen ferner darauf hin, dass insbesondere auch vorausgehende und mehrmalige stationäre Aufenthalte bzw. medizinische Interventionen einen Risikofaktor einer MRE-Besiedlung darstellen. Insgesamt neun (1,8 %) Patienten in unserem Gesamtkollektiv hatten im ersten mikrobiellen KoS am Aufnahmetag bereits einen MRE-Nachweis, allerdings nur ein (0,2 %) Patient davon mit einem GG < 1500 g. Acht von diesen neun Patienten wurden in einem externen Krankenhaus geboren und zum Teil auch zuvor stationär auf einer auswärtigen NICU behandelt, bevor sie auf der NICU der UMG aufgenommen wurden. Daher lässt sich vermuten, dass die Besiedlung des jeweiligen Patienten mit einem MRE bereits vor der stationären Aufnahme in der UMG erfolgte.

Alle Patienten in unserer Studie mit einem MRE-Nachweis wurden antiinfektiv therapiert, unabhängig davon, ob der Erreger auch die klinisch bestehende Infektion auslöste. Eine dauerhafte Dekolonisation von MRE wurde nicht erwähnt. Dies dürfte mitbegründet haben, dass in unserer retrospektiven Studie ein Teil der Patienten nachweislich mehrmals positiv auf denselben MRE getestet worden war. Dabei wurde insbesondere ein 2MRGN NeoPäd *E. cloacae*-Komplex und *A. baumannii*-Komplex mehrmals nachgewiesen. Auch andere

Studien beschrieben bereits, dass eine Besiedlung mit MRE, und vor allem MRGN für eine längere Zeit, häufig während des gesamten stationären Aufenthaltes und darüber hinaus bei Früh- aber auch Neugeborenen persistieren kann (Simon und Tenenbaum 2013).

4.4 Blutkulturen

Bei neonatalen Infektionen und Sepsen stellen Blutkulturen neben klinischen Parametern wie unter 3.1.3.5 aufgeführt, ein wichtiges Diagnostikum dar (Buttery 2002; Zemlin et al. 2021). In unserer Studie wurde jedoch nur bei 17 (26,2 %) Patienten mit einem GG < 1500 g und bei 136 (31,5 %) Patienten mit einem GG \geq 1500 g mindestens eine aerobe pädiatrische Blutkultur entnommen. Auch die Umfrage von Litz et al. (2019a) zeigt, dass zum einen nicht auf jeder NICU regelhaft Blutkulturen entnommen wurden und zum anderen nur auf 33 % der befragten NICUs die empfohlenen 1 ml Blut für eine aerobe Blutkultur abgenommen wurden. Eine genaue Angabe zur Menge des Blutes, mit der die Blutkulturen in unserer Studie beimpft wurden, lässt sich nicht machen. Bei Patienten mit einer GG < 1500 g waren 20,7 % der speziell aeroben pädiatrischen, 100 % der konventionellen aeroben und 0,0 % der anaeroben Blutkulturen positiv, während bei Patienten mit einem GG \geq 1500 g 6,2 % der aeroben pädiatrischen und 3,4 % der anaeroben positiv waren. Somit hatten nur 6 (9,2 %) der Patienten mit einem GG < 1500 g im Rahmen einer Antiinfektiva-Episode eine positive Blutkultur, während es bei Patienten mit einem GG \geq 1500 g 10 (2,3 %) Patienten waren. Dies indiziert, dass die antiinfektive Therapie größtenteils durch die klinischen Symptome einer Infektion, nach den Definitionen somit als klinische Infektion oder Sepsis bezeichnet, begonnen wurde (Geffers et al. 2014; Geffers 2018; NRZ 2020) oder von den im mikrobiellen KoS detektierten Erregern geleitet worden sein könnte. Der relativ geringe Teil positiver Blutkulturen in unserer Studie könnte ferner auf ein niedriges Probenvolumen und dadurch geringe Erregerbelastung zurückgeführt werden. Dies wird auch so von Jordan und Durso (2000) sowie Dien Bard und McElvania TeKippe (2016) als mögliche Fehlerquelle beschrieben.

4.5 Infektionsprädiktion

Um eine Aussage zu einer möglichen Vorhersage für eine Infektion mit einem im mikrobiellen KoS zuvor detektierten Erreger in unserem Gesamtkollektiv machen zu können, erfolgte die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV. Unsere vom Gesamtkollektiv berechnete Sensitivität von 50,0 % -100,0 % und Spezifität von 48,4 % - 98,4 % sowie der niedrige PPV von 0-6,0 % und der hohe NPV von 98,3-100,0 % in Bezug auf Erreger, die besonders relevant für Früh- und Neugeborene sind und in der Vergangenheit zu Ausbruchsgeschehen auf NICUs geführt haben, stehen im Einklang mit den wenig vergleichbaren Studien, die schon in den 1980er und 90er Jahren durchgeführt wurden. Diese beschrieben allerdings Ergebnisse basierend auf allgemeinen, routinemäßigen Abstrichen von Körperoberflächen und nicht auf den erst später von der KRINKO

eingeführten mikrobiellen KoS und konzentrieren sich zudem eher auf die Vorhersage einer neonatalen Sepsis, während in unserer Studie neonatale Infektionen allgemein inklusive neonataler Sepsis betrachtet wurden (Evans et al. 1988; Thompson et al. 1992; Puri et al. 1995).

Die Relevanz des Kontexts, in welchem die Screenings durchgeführt wurden, verdeutlichen zwei Übersichtsarbeiten (Harder et al. 2018; Seidel et al. 2018). So analysierten Harder et al. (2018) die prognostische Aussagekraft von Anus-, Nasen-Rachen- und Nabel-Abstrichen von Früh- und Neugeborenen während verschiedener Ausbruchsgeschehen durch gramnegative Erreger zur Prädiktion von Sepsen. Die systematische Übersichtsarbeit umfasste fünf Studien mit insgesamt 326 neonatologischen Patienten. Die Studien wurden dabei in drei Ländern im Kontext von Ausbruchsgeschehen zwischen 1972 und 2011 durchgeführt. Aufgrund von zusätzlichen Interventionen und Messungen gingen alle mit einem großen Risiko für eine Verzerrung einher. Die Ausbruchsgeschehen wurden durch *K. pneumoniae*, *Citrobacter diversus*, *S. marcescens* und *A. baumannii* ausgelöst. In allen außer einer Studie wurde eine Sensitivität von 100,0 % berechnet. Die Spezifität lag in drei Studien zwischen 81,0 % und 93,0 %, in den anderen beiden bei 0,0 %. Der PPV reichte von 18,0 % bis 57,0 %, während der NPV bei drei Studien bei 100,0 % lag, in den zwei Studien, in denen eine Spezifität von 0,0 % berechnet wurde, ergab der NPV ebenfalls 0,0 %. Unsere Ergebnisse kommen denen nahe, auch wenn der PPV bei uns sowohl im Gesamtkollektiv als auch bezogen auf die beiden Patientengruppen deutlich niedriger ausfällt und der NPV bei uns bei jedem Erreger nahezu bei 100 % lag. Dieselbe Arbeitsgruppe (Seidel et al. 2018) untersuchte in einer Metaanalyse, ob bei einem positiven Ergebnis in einem routinemäßigen Screening auf gramnegative Erreger auf einer NICU eine Vorhersage für eine LOS getroffen werden kann. Acht Studien aus sechs verschiedenen Ländern, die Daten für die Berechnung der prognostischen Genauigkeit von KoS für die Vorhersage von Infektionen dokumentierten, wurden in die Studie aufgenommen. Insgesamt betrug die Sensitivität für die Vorhersage einer LOS 41,0 %, die Spezifität 56,0 %. Eine erregerspezifische Analyse zeigte in Bezug auf *E. coli* und *K. pneumoniae* jeweils einen höheren Wert für die Spezifität, jedoch nicht für die Sensitivität (Seidel et al. 2018). Im Vergleich dazu lag in unserer Studie im Gesamtkollektiv die Spezifität für *E. coli* bei 77,2 % und für *K. pneumoniae* bei 91,0 %. Die Sensitivität für *E. coli* konnte jedoch nicht berechnet werden, während die für *K. pneumoniae* mit 50,0 % angegeben werden kann.

Auch in einer retrospektiven Analyse von Haase et al. (2013) wurden die Ergebnisse eines mikrobiellen Screenings von 243 Frühgeborenen in den ersten zwei Lebenswochen, die sich zwischen 11/2001 - 04/2005 - und somit vor der Einführung des von der KRINKO empfohlenen mikrobiellen KoS - auf der NICU der Neonatologie der Universitätsklinik Halle befanden, ausgewertet. Dabei wurde zwischen initialen und Folgeabstrichen unterschieden und die Sensitivität und Spezifität berechnet. Angaben bezüglich PPV und NPV lieferte die Studie jedoch nicht. Es gab bei am ersten Lebenstag durchgeführten KoS bei 109 (44,9 %) Patienten bei 22,1 % der Abstriche insgesamt 227 Erregernachweise.

Folgeabstriche erhielten 231 Patienten, wobei es bei 211 (91,3 %) Patienten bei 48 % der Folgeabstriche insgesamt 535 Erregernachweise gab. Von 52 Patienten mit dokumentierter Sepsis, hatten 30 Patienten einen Erregernachweis im initialen Abstrich. Somit resultierte für die primären Abstriche eine Sensitivität von 45,0 % und eine Spezifität von 55,0 % im Hinblick auf eine spätere Sepsis bei diesen Patienten. Unter Berücksichtigung aller in den ersten 14 Lebenstagen entnommenen Abstrichen ergab sich eine Sensitivität und Spezifität von 95,0 % respektive 10,0 %, wobei eine Assoziation mit einem niedrigen Geburtsgewicht bestand (Haase et al. 2013). Solch eine hohe Sensitivität lässt sich in unserer Arbeit bezogen auf die einzelnen Erreger nur vereinzelt zeigen, wohingegen die Spezifität, auch im Hinblick für die Patientengruppe mit einem GG < 1500 g wesentlich höher liegt. Ebenfalls fanden Haase et al. (2013) heraus, dass bei gramnegativen Erregernachweisen im initialen Abstrich die Rate einer im Verlauf aufgetretenen Sepsis höher als bei anderen Erregernachweisen war. Die Sensitivität betrug 60,0 %, die Spezifität 74,0 % bezogen auf die Sepsisfälle mit gramnegativen Erregern. Diese Ergebnisse hinsichtlich der gramnegativen Erregernachweise kommen denen unserer Studie deutlich näher, obwohl die Spezifität in der Studie von Haase et al. (2013) noch etwas höher lag. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Bezugsgröße eine mikrobiologisch gesicherte Sepsis war, während in unserer Arbeit alle Infektionen zur Berechnung mit einbezogen wurden. Diese und unsere Ergebnisse indizieren, dass die nachgewiesenen Erreger eines positiven mikrobiologischen KoS Ergebnisse nicht zwangsläufig mit dem Auftreten einer späteren Sepsis mit diesem Erreger assoziiert sind. Dennoch können positive Ergebnisse aus den routinemäßigen Screenings Informationen über das Erregerspektrum geben und zur Surveillance und Detektion insbesondere von MRE beitragen.

Parm et al. (2011a) untersuchten gramnegative Erregernachweise bei routinemäßigen Screening-Abstrichen des Gastrointestinaltrakts sowie des Nasen-Rachen-Raums mit dem Ziel, eine Vorhersage über eine LOS machen zu können. 283 in Estland auf eine NICU therapierte Patienten wurden in diese Studie aufgenommen. Von 278 Patienten mit Schleimhautabstrichen waren 171 (62,0 %) mit einem gramnegativen Erreger besiedelt. Wie in unseren Ergebnissen wurden *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Acinetobacter spp.*, *E. cloacae*-Komplex, *P. aeruginosa* und *Serratia spp.* identifiziert. Bezogen auf insgesamt 2108 Abstriche berechnete Parm et al. (2011a) eine allgemeine Sensitivität von 26,8 %, eine Spezifität von 65,7 %, einen PPV von 4,2 % und einen NPV von 94,2 % berechnet. Die Sensitivität betrug für *K. oxytoca*, *P. aeruginosa* und *E. coli* zwischen 62,5 % bis 75,0 %, für *K. pneumoniae* und *Serratia spp.* 35,7 % bzw. 33,3 %, für den *E. cloacae*-Komplex 7,7 % und *Acinetobacter spp.* 4,8 %. Die Spezifität lag bei diesen Erregern zwischen 92,8 % und 99,0 %. Wie auch in unserer Arbeit war der PPV sehr niedrig, im Gesamtkollektiv in unserer Arbeit wurde der höchste Wert von 6,0 % für *S. aureus* und von den gramnegativen Erregern bei *E. cloacae*-Komplex mit 3,2 % erreicht. Bei Parm et al. (2011a) wurde mit 15,4 % bei *P. aeruginosa* der höchste PPV erreicht, bei allen anderen Erregern reichte er von 1,3 % bis 10,3 %. Der NPV erreichte bei Parm et al. (2011a) bei allen gramnegativen Erregern ebenfalls nahezu 100,0 %,

wie auch in unserer Arbeit. Diese Ergebnisse, wie auch unsere, indizieren, dass die detektierten Erreger aus Schleimhautabstrichen eine wichtige Quelle für Infektionen sein können, jedoch routinemäßige Screenings keine hinreichende Vorhersage für eine LOS auf der NICU liefern (Parm et al. 2011a).

Auch Dias und Saleem (2019) untersuchten ohne die Berechnung des PPV und NPV, ob kolonisierte Patienten auf einer NICU eine Infektion mit dem kolonisierten Erreger entwickeln. Dafür untersuchten sie über einen Zeitraum von einem Jahr Schleimhaut- sowie Rektal-Abstriche von 533 Patienten auf einer NICU und stellten fest, dass 473 (89 %) mit einem Erreger besiedelt waren, die Mehrheit mit KNS, *E. coli* und *Klebsiella* spp. in absteigender Reihenfolge. In den Abstrichen zeigten sich 68 (7 %) der detektierten Erreger multiresistent, dies waren *Klebsiella* spp., *E. coli*, MRSA und VRE ebenfalls in absteigender Reihenfolge. Wie auch in unserer Studie wurden MRE insgesamt selten in Routineabstrichen nachgewiesen, MRGN aber deutlich häufiger als MRSA und VRE. Zum anderem zeigte die Studie von Dias und Saleem (2019), dass von den besiedelten Patienten 57 (12 %) eine Infektion hatten, 33 (58 %) von denen mit dem selben Erreger, 6 dieser Erreger waren MRGN. Im Vergleich zu unserer Studie ist die Anzahl der kolonisierten Patienten, die eine Infektion mit demselben Erregernachweis hatten, insbesondere mit einem MRE, somit höher. Jedoch hatten 416 (88 %) der Patienten in deren Studie keine Infektion, obwohl sie mit einem Erreger besiedelt waren. Dies macht einen deutlich größeren Anteil als in unserer Studie aus. Unsere Ergebnisse zeigten 4 (6,2 %) Patienten mit einem GG < 1500 g und 148 (34,7 %) mit einem GG ≥ 1500 g mit einem positiven KoS ohne Antiinfektiva Episode.

Gleiches verdeutlicht auch eine Metaanalyse von Folgori et al. (2018), welche den möglichen Zusammenhang zwischen einer Kolonisation und einer Sepsis durch gramnegative Erreger untersuchte. Insgesamt wurden dabei im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche 27 Studien mit 14784 gescreenten Früh- und Neugeborenen eingeschlossen. Von 1984 Frühgeborenen, die mit einem gramnegativen Erreger besiedelt waren, entwickelten 157 (7,9 %) eine Blutstrominfektion, während von 3583 nicht kolonisierten Patienten 85 (2,4 %) eine Sepsis entwickelten. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen Kolonisation mit einem gramnegativen Erreger und einem Sepsis-Risiko, jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Kolonisation und einer Sepsis mit dem identischen gramnegativen Erreger (Folgori et al. 2018). Auch in unserer Studie zeigte sich, dass mit gramnegativen Erregern besiedelte Patienten häufig antiinfektiv therapiert wurden, unabhängig davon, ob der im mikrobiellen KoS detektierte Erreger auch für die nachfolgende Infektion auslösend war. Nur eine geringe Anzahl von Patienten entwickelte gar keine Infektion, obwohl es im mikrobiellen KoS einen positiven Erregernachweis gab.

All dies zeigt, dass nachgewiesene Erreger im mikrobiellen KoS nicht zwingend auch die Erreger möglicher folgender Infektion darstellen müssen (Simon 2019).

Die Ergebnisse unserer Studie insbesondere hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV werden gestützt durch die Ergebnisse der gesamten, über die Jahre 2017 bis 2021 laufenden INSIST Studie. So wurde dort ebenfalls in allen Fällen ein sehr hoher NPV über 99,0 % bei dem gegenüber sehr niedrigen PPV von < 20,0 % berechnet.

Ob eine Kolonisation als Ausgangspunkt für eine nachfolgende Infektion gewertet werden kann, bleibt jedoch Gegenstand der Diskussion, insbesondere dann, wenn in unserer Studie der aus weiterem mikrobiologischem Material erbrachte Erregernachweis, der als Infektion gewertet wurde, am selben Tag wie das KoS und nicht erst mit Latenz von zwei bis mehrere Tage später erfolgte. Dies war beispielsweise bei dem einzigen MRSA-Nachweis und einem der beiden VRE-Nachweise im KoS der Fall.

4.6 Schlussfolgerung

Früh- und Neugeborene, insbesondere mit einem GG < 1500 g, sind besonders anfällig für Infektionen, was mit einer deutlich häufigeren und längeren antiinfektiven Therapie und folglich längeren Liegezeiten einhergeht sowie durch den Einsatz von deutlich mehr Devices und Kontakten für mögliche Transmissionen von Erregern bedingt ist.

Der hohe NPV und der niedrige PPV zeigen, dass der Nicht-Nachweis eines der Erreger bei ggf. folgender Infektion eine gute Prädiktion auf eine Infektion ohne den genannten Erreger erlaubt, umgekehrt aber der Nachweis eines Erregers jedoch keine definitive Vorhersage einer Infektion mit demselben Erreger zulässt. Ein hoher NPV könnte allerdings helfen, bei der standardisierten antiinfektiven Therapie zu bleiben.

Resistenzen bei Nachweis von *S. aureus* und Enterokokken im KoS waren im Vergleich zu MRGN-Nachweisen selten. Einem MRE-Nachweis im KoS folgte höchst selten eine Infektion mit demselben Erreger. Daher ist die alleinige Konzentration auf MRE im KoS nicht hinreichend, da Infektionen fast immer durch andere Erreger ausgelöst werden.

Die Ausweitung des mikrobiellen KoS auf alle Früh- und Neugeborenen unabhängig vom GG erscheint wichtig. Der Anteil der Nachweise der in unserer Studie ausgewählten Erreger mit möglichen speziellen Resistenzen oder Multiresistenzen im mikrobiellen KoS war bei Patienten mit einem GG < 1500 g nur unwesentlich höher als bei Patienten mit einem GG \geq 1500 g. Daher stellen beide Patientengruppen in Bezug auf die mikrobiellen KoS-Ergebnisse eine vergleichbar risikobehaftete Population für eine neonatale Infektion dar. Auch bei einem GG \geq 1500 g haben Früh- und Neugeborenen unter anderem aufgrund eines unvollständig ausgereiften Immunsystems, der intensivmedizinischen Behandlung und des häufigen Einsatzes von Antibiotika ein Risiko für eine schwerwiegende Infektion, insbesondere mit MRE. Der relativ hohe Anteil der Erregernachweise im KoS bei beiden Patientengruppen verdeutlicht, dass Früh- und Neugeborene selbst eine besondere Quelle für die Transmission von Erregern darstellen und bekräftigt somit die Relevanz des KoS zum möglichst zeitnahen Einleiten krankenhaushygienisch-infektionspräventiver Maßnahmen.

Dies ist insbesondere im Hinblick auf eine häufig vorkommende Mehrfachbelegung von Zimmern und die Behandlung durch dasselbe Pflegepersonal von Bedeutung.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass eine generelle Vorhersage einer Infektion mit einem zuvor im mikrobiellen KoS nachgewiesenen Erreger nicht sicher möglich ist. Dennoch könnte das mikrobielle KoS einen wichtigen Bestandteil in der Überwachung und Kontrolle von Kolonisationen und möglichen Infektionen darstellen. Insbesondere MRE oder Erreger mit einer bekannten erheblichen Pathogenität bei Früh- und Neugeborenen sollten dabei miteinbezogen werden. Sowohl bei einem GG < 1500 g als auch bei einem GG \geq 1500 g kann das Auftreten von Infektionen mit einem MRE bei Früh- und Neugeborenen grundsätzlich schwerwiegende Folgen nach sich ziehen.

4.7 Limitationen der Studie

Limitationen der Datenqualität eines retrospektiven Studiendesigns sollten bei dieser Studie mitberücksichtigt werden.

Für die Auswertung des mikrobiellen KoS wurden die Abstriche mit dem Hinweis KoS untersucht. Zum Teil sah man in den Auswertungen der mikrobiologischen Ergebnisse jedoch, dass Abstriche, die als KoS gelten sollten, nur als „normale Abstriche“ ausgewertet und betitelt wurden. Vermutlich war die Unterscheidung zwischen einem normalen Abstrich oder KoS dem Behandlungsteam noch nicht ganz vertraut, weshalb Verwechslungen auftreten konnten. Die nur als „normaler“ Abstrich ausgewerteten mikrobiologischen Ergebnisse, die aber eindeutig als KoS zu erkennen waren, wurden dennoch nicht mit zu den mikrobiellen KoS-Auswertungen herangezogen.

Zudem wurden eine Vielzahl von Abstrichen im Rahmen des KoS am Ohr entnommen, welches nicht von der KRINKO als Screeninglokalisation empfohlen wird, sondern auf klinikinternen Überlegungen basiert, woraus folglich eine größere Anzahl von Screeningergebnissen resultiert.

Bei sechs Patienten wurde gar kein mikrobielles KoS entnommen. Patienten mit mehreren Aufenthalten wurden nicht zwingend bei jedem Aufenthalt gescreent. Hier stellt sich die Frage, warum einige Patienten nicht gescreent wurden und welche Auswirkungen diese Lücken im Screening auf die Vorhersage von Infektionen gehabt haben könnten. Die konsequente Durchführung eines KoS bei jeder Neu- und Wiederaufnahme von Patienten erscheint somit sinnvoll.

Des Weiteren muss bedacht werden, dass beim überwiegenden Anteil in beiden Patientengruppen das erste mikrobielle KoS und der Start einer antiinfektiven - offensichtlich klinisch orientierten - Therapie am selben Tag, häufig am Tag der stationären Aufnahme, stattfanden. Inwieweit der Einsatz von Antiinfektiva die Ergebnisse des KoS beeinflusst hat, lässt sich hierbei nicht sagen, ist aber sehr unwahrscheinlich.

Außerdem umfassen die erhobenen Daten nur das Jahr 2012, das Jahr in dem die KRINO-Empfehlungen erweitert wurden. Inwieweit die neuen Empfehlungen hinsichtlich der Durchführung des mikrobiellen KoS bereits umgesetzt wurden, kann man mit dieser Studie ohne einen Vergleich nicht sagen.

Auch wurde weder der Einfluss des Geburtsmodus noch eine antiinfektiven Therapie der Mutter unter Geburt berücksichtigt.

Zudem handelt es sich bei dieser Arbeit um eine Single Center Studie. Eine allgemeingültige Aussage zur Vorhersage von Infektion zu treffen ist schwierig, da an anderen Häusern das mikrobielle KoS trotz KRINKO-Empfehlungen möglicherweise individuell an die interne Situation angepasst wird und bei neonatalen Infektionen andere SOPs bezüglich einer antiinfektiven Therapie gelten.

Für noch genauere und weitere Auswertungen besonders hinsichtlich des Umgangs und der Handhabung mit dem mikrobiellen KoS auch nach Jahren der Einführung, sind größere Datensätze und ein prospektives Konzept erforderlich. Diese wurden in einem weiteren Teil der INSIST Studie vorgenommen, in dem von Q4/2017-Q2/2019 additiv eine molekulare Feintypisierung der mikrobiellen Ergebnisse durchgeführt wurde, die genauere Aussagen ermöglicht.

5 Zusammenfassung

Neonatale Infektionen und besonders nosokomiale Infektionen tragen bei Früh- und Neugeborenen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei. Vor dem Hintergrund vermehrter Ausbruchsgeschehen durch Erreger mit besonderer Relevanz für Früh- und Neugeborene hat die KRINKO 2013 ein wöchentliches mikrobielles KoS auf NICUs empfohlen.

Im Rahmen der INSIST-Studie wurde in der vorliegenden retrospektiven Observationsstudie für das Jahr 2012 untersucht, ob der Nachweis eines Erregers im mikrobiellen KoS eine Prädiktion einer Infektion mit demselben Erreger erlaubt.

Eingeschlossen wurden Früh- und Neugeborene, die in der UMG geboren und innerhalb der ersten sechs Lebensmonate stationär auf einer NICU der UMG behandelt wurden sowie jene, die extern geboren und innerhalb ihres ersten Lebensmonats stationär auf einer NICU der UMG behandelt wurden. Patientenstammdaten sowie Daten zum stationären Aufenthalt, zu Antiinfektiva-Episoden und mikrobiologischen Untersuchungsergebnissen wurden ermittelt und hinsichtlich zweier Patientengruppen mit einem GG < 1500 g und \geq 1500 g statistisch ausgewertet. Als primäre Zielgrößen wurden die Sensitivität und Spezifität sowie der PPV und NPV der KoS-Ergebnisse im Hinblick für eine spätere Infektion mit demselben Erreger berechnet.

497 Früh- und Neugeborene wurden in diese Studie eingeschlossen, 65 mit einem GG < 1500 g und 432 mit einem GG \geq 1500 g. Patienten mit einem GG < 1500 g hatten signifikant mehr stationäre Aufenthalte mit einer durchschnittlich längeren Liegezeit. 61 (93,8 %) Patienten mit einem GG < 1500 g und 253 (58,6 %) mit einem GG \geq 1500 g wurden antiinfektiv therapiert. Insgesamt fielen auf die Patienten mit einem GG < 1500 g 110 Antiinfektiva-Episoden, 275 auf die Patienten mit einem GG \geq 1500 g. Dabei wurden 53 (86,9 %) Patienten mit einem GG < 1500 g und 212 (83,8 %) mit einem GG \geq 1500 g im Rahmen einer Early-Onset-Infektion mit Beginn \leq 72 Stunden nach Geburt behandelt. Der Anteil nosokomial erworbener Infektionen war sehr gering, Patienten mit einem GG < 1500 g hatten im Vergleich deutlich mehr nosokomiale Infektionen. Diese Patientengruppe wurde durchschnittlich einen Tag länger antiinfektiv therapiert als die andere.

Es wurden 2958 Abstriche im Rahmen des mikrobiellen KoS durchgeführt. Es gab 4180 (89,3 %) positive Screeningergebnisse. Die meisten KoS erfolgten als Anus- und Nasen-Rachen-Abstriche. Zu den in dieser Studie betrachteten Erregernachweisen im KoS zählen *S. aureus* (n = 222), *E. faecalis* (n = 703), *E. faecium* (n = 50), *E. coli* (n = 298), *K. pneumoniae* (n = 116), *K. oxytoca* (n = 187), *E. cloacae*-Komplex (n = 205), *A. baumannii*-Komplex (n = 35) und *P. aeruginosa* (n = 14). Bezogen auf die Anzahl der Patienten, die mit diesen Erregern

kolonisiert waren, waren signifikant mehr Patienten mit einem GG < 1500 g mit *S. aureus*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*-Komplex und *A. baumannii*-Komplex besiedelt als Patienten der anderen Patientengruppe. MRE wurden selten im KoS nachgewiesen. So wurde MRSA einmalig bei einem (0,2 %) Patienten und Vancomycin-resistente *E. faecium* zweimal bei jeweils zwei (0,5 %) Patienten mit einem GG \geq 1500 g im KoS detektiert. 2MRGN NeoPäd-Nachweise gab es 27-mal bei 7 (10,8 %) Patienten mit einem GG < 1500 g und 41-mal bei 21 (4,9 %) Patienten mit einem GG \geq 1500 g sowie zwei 3MRGN-Nachweise bei zwei (0,5 %) Patienten mit einem GG \geq 1500 g im KoS.

Um herauszufinden, ob diese im Rahmen des KoS festgestellten Erreger auch für eine nachfolgende Infektion verantwortlich waren, erfolgte die Berechnung der genannten Kennzahlen. Diese ergab bei Patienten mit einem GG < 1500 g für *S. aureus* einen PPV von 9,5 %, für *E. cloacae*-Komplex von 10,0 % sowie für *K. pneumoniae* von 5,3 %, für alle anderen Erregern von 0,0 %. Der NPV lag nahezu bei allen Erregern bei 100,0 %, lediglich für *E. faecalis* war er mit 66,7 % deutlich niedriger. Bei Patienten mit einem GG \geq 1500 g lag der PPV für *S. aureus* bei 4,8 %, für *E. faecalis* bei 2,0 % und bei allen anderen Erregern bei 0,0 %. Auch hier war der NPV bei allen Erregern mit über 99,5 % sehr hoch.

Für die Prädiktion einer späteren Infektion mit demselben Erreger sind PPV und NPV von besonderer Relevanz. Der niedrige PPV und der hohe NPV zeigen, dass der Nachweis eines Erregers im mikrobiellen KoS keine definitive Vorhersage einer Infektion mit demselben Erreger zulässt und umgekehrt der Nicht-Nachweis eines der Erreger bei möglicher folgender Infektion eine Vorhersage auf eine Infektion ohne denselben Erreger erlaubt. Des Weiteren waren Resistenzen gegenüber *S. aureus* und Enterokokken im KoS selten, während MRGN-Nachweise im Vergleich deutlich häufiger vorkamen. Der Nachweis von MRE im KoS trat höchst selten zeitgleich mit einer folgenden Infektion auf. Die alleinige Konzentration auf MRE im KoS erscheint nicht ausreichend, da Infektionen fast immer durch andere als die im KoS nachgewiesenen Erreger ausgelöst werden.

Trotzdem stellt das mikrobielle KoS einen wichtigen Bestandteil in der Überwachung und Kontrolle von Kolonisationen und möglichen Infektionen bei Früh- und Neugeborenen dar.

6 Anhang

Tabelle 46: Klassifizierung von *Pseudomonas aeruginosa* auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften für neonatologische und pädiatrische Patienten (KRINKO 2013a)

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	2MRGN NeoPäd	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	Nur eine der 4 Antibiotika-gruppen sensibel	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim oder Ceftazidim	R		R
Carbapeneme	Imipenem oder Meropenem	S		R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	S		R

Legende: R = resistent, S = sensibel

Tabelle 47: Klassifizierung von *Enterobacteriaceae* und *Acinetobacter baumannii* auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften für neonatologische und pädiatrische Patienten (KRINKO 2013a)

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	2MRGN NeoPäd	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim oder Ceftazidim	R	R	R
Carbapeneme	Imipenem oder Meropenem	S	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	S	R	R

Legende: R = resistent, S = sensibel

7 Literaturverzeichnis

- Annavajhala MK, Gomez-Simmonds A, Uhlemann AC (2019): Multidrug-Resistant *Enterobacter cloacae* Complex Emerging as a Global, Diversifying Threat. *Front Microbiol* 10, 44
- Arboleya S, Binetti A, Salazar N, Fernández N, Solís G, Hernández-Barranco A, Margolles A, los Reyes-Gavilán CG, Gueimonde M (2012): Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol Ecol* 79, 763–772
- Ashurst JV, Dawson A: *Klebsiella Pneumonia*. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2022
- Baier C, Pirr S, Ziesing S, Ebadi E, Hansen G, Bohnhorst B, Bange FC (2019): Prospective surveillance of bacterial colonization and primary sepsis: findings of a tertiary neonatal intensive and intermediate care unit. *J Hosp Infect* 102, 325–331
- Bekhof J, Reitsma JB, Kok JH, Van Straaten IHLM (2013): Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. *Eur J Pediatr* 172, 501–508
- Berberian G, Brizuela M, Rosanova MT, Travaglianti M, Mastroiani A, Reijtman V, Fiorili G, Santa Cruz D, Castro G (2019): Multidrug resistant Gram-negative infections in neonatology. *Arch Argent Pediatr* 117, 6–11
- Bhakdi S, Krämer I, Siegel E, Jansen B, Exner M (2012): Use of quantitative microbiological analyses to trace origin of contamination of parenteral nutrition solutions. *Med Microbiol Immunol* 201, 231–237
- Brady MF, Jamal Z, Pervin N: *Acinetobacter*. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2022
- Buttery JP (2002): Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 87, F25-28
- Chen HN, Ilmoja ML, Yu WK, Lin YW, Tsao LY (2009): Late-Onset *Enterobacter cloacae* Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Neonates: Experience in a Medical Center. *Pediatr Neonatol* 50, 3–7
- Chmielarczyk A, Wójkowska-Mach J, Romaniszyn D, Adamski P, Helwich E, Lauterbach R, Pobiega M, Borszewska-Kornacka M, Gulczyńska E, Kordek A, et al. (2014): Mode of delivery and other risk factors for *Escherichia coli* infections in very low birth weight infants. *BMC Pediatr* 14, 274
- Cordero L, Ayers LW, Davis K (1997): Neonatal airway colonization with Gram-negative bacilli: association with severity of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 16, 18–23
- Cordero L, Ayers LW, Miller RR, Seguin JH, Coley BD (2002): Surveillance of ventilator-associated pneumonia in very-low-birth-weight infants. *Am J Infect Control* 30, 32–39
- Cristina ML, Sartini M, Spagnolo AM (2019): *Serratia marcescens* Infections in Neonatal Intensive Care Units (NICUs). *Int J Environ Res Public Health* 16, 610
- Dangerfield B, Chung A, Webb B, Seville MT (2014): Predictive Value of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nasal Swab PCR Assay for MRSA Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 58, 859–864

- Das P, Singh AK, Pal T, Dasgupta S, Ramamurthy T, Basu S (2011): Colonization of the gut with Gram-negative bacilli, its association with neonatal sepsis and its clinical relevance in a developing country. *J Med Microbiol* 60, 1651–1660
- Davin-Regli A, Pagès JM (2015): *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*; versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. *Front Microbiol* 6, 392
- de Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Grundmann H (2011): Clinical Impact of Antimicrobial Resistance in European Hospitals: Excess Mortality and Length of Hospital Stay Related to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 55, 1598–1605
- Denkel LA, Schwab F, Kola A, Leistner R, Garten L, von Weizsacker K, Geffers C, Gastmeier P, Piening B (2014): The mother as most important risk factor for colonization of very low birth weight (VLBW) infants with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E). *J Antimicrob Chemother* 69, 2230–2237
- Dias M, Saleem J (2019): Surface colonization and subsequent development of infections with multi drug resistant organisms in a neonatal intensive care unit. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 18, 12
- Dien Bard J, McElvania TeKippe E (2016): Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. *J Clin Microbiol* 54, 1418–1424
- Dong Y, Speer CP (2015): Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 100, 257–263
- Eliopoulos GM, Maragakis LL, Perl TM (2008): *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. *Clin Infect Dis* 46, 1254–1263
- Evans ME, Schaffner W, Federspiel CF, Cotton RB, McKee KT Jr, Stratton CW (1988): Sensitivity, Specificity, and Predictive Value of Body Surface Cultures in a Neonatal Intensive Care Unit. *JAMA* 259, 248–252
- Exner M, Kramer A, Kistemann T, Gebel J, Engelhart S (2007): Wasser als Infektionsquelle in medizinischen Einrichtungen, Prävention und Kontrolle. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 302
- Eze EC, Chenia HY, Zowalaty MEE (2018): *Acinetobacter baumannii* biofilms: effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments. *Infect Drug Resist* 11, 2277–2299
- Flannery DD, Chiotos K, Gerber JS, Puopolo KM (2022): Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management. *Pediatr Res* 91, 380–391
- Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N (2018): The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med* 6, 223–230
- Folgori L, Tersigni C, Hsia Y, Kortsalioudaki C, Heath P, Sharland M, Bielicki J (2018): The relationship between Gram-negative colonization and bloodstream infections in neonates: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 24, 251–257
- Franz A, Hübner J, Notheis G, Roos R, Mihatsch W, Genzel-Boroviczeny O: Infektionen. In: Genzel-Boroviczeny Orsolya, Roos Reinhard (Hrsg.): Checkliste Neonatologie. 6., aktualisierte Auflage; Georg Thieme Verlag 2018, 245–253

- Freudenhammer M, Henneke P, Härtel C (2019): Mikrobiom von Risikoneugeborenen und präventive Modifikation. *Monatsschr Kinderheilkd* 167, 411–419
- Gastmeier P (2014): *Serratia marcescens*: an outbreak experience. *Front Microbiol* 5, 81
- Gastmeier P, Loui A, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Zuschneid I, Sohr D, Behnke M, Obladen M, Vonberg RP, Rüden H (2007): Outbreaks in neonatal intensive care units—They are not like others. *Am J Infect Control* 35, 172–176
- Gastmeier P, Brunkhorst F, Schrappe M, Kern W, Geffers C (2010): Wie viele nosokomiale Infektionen sind vermeidbar? *Dtsch Med Wochenschr* 135, 91–93
- Geffers C (2018): Infektionsprävention bei Frühgeborenen mit NEO-KISS. *Krankenh hyg up2date* 83–97
- Geffers C, Gastmeier P, Rüden H (2002): Themenheft 8 „Nosokomiale Infektionen“. Gesundheitsberichterstattung des Bundes
- Geffers C, Haller S, Heller G, Gortner L, Göpel W, Bührer C (2014): Nosokomiale Infektionen bei Neugeborenen - Wo stehen wir in Deutschland? *Monatsschr Kinderheilkd* 162, 385–393
- Gehring S, Zepp F (2013): Nosokomiale Infektionen in Kinderkliniken. *Monatsschr Kinderheilkd* 161, 687–696
- Graham PLI, Della-Latta P, Wu F, Zhou J, Saiman L (2007): The gastrointestinal tract serves as the reservoir for gram-negative pathogens in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 26, 1153–1156
- Gupta A (2002): Hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit-Klebsiella pneumoniae. *Semin Perinatol* 26, 340–345
- Haase R, Voigt P, Kekulé A, Worlitzsch D, Schmidt F, Körholz D (2013): Ergebnisse des mikrobiologischen Screenings auf einer neonatologischen Intensivstation: Retrospektive Analyse. *Z Geburtshilfe Neonatol* 217, 56–60
- Haller S, Eller C, Hermes J, Kaase M, Steglich M, Radonić A, Dabrowski PW, Nitsche A, Pfeifer Y, Werner G, et al. (2015): What caused the outbreak of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit, Germany 2009 to 2012? Reconstructing transmission with epidemiological analysis and whole-genome sequencing. *BMJ Open* 5, e007397
- Harder T, Haller S, Eckmanns T, Seidel J (2018): Sepsis prediction during outbreaks at neonatal intensive care units through body surface screening for Gram-negative bacteria: systematic review and meta-analysis. *BMC Res Notes* 11, 917
- Härtel C, Faust K, Avenarius S, Bohnhorst B, Emeis M, Gebauer C, Groneck P, Heitmann F, Hoehn T, Hubert M, et al. (2012): Epidemic Microclusters of Blood-Culture Proven Sepsis in Very-Low-Birth Weight Infants: Experience of the German Neonatal Network. *PLoS One* 7(6), e38304
- Härtel C, Hartz A, Bahr L, Gille C, Gortner L, Simon A, Orlikowsky T, Müller A, Körner T, Henneke P, et al. (2016): Media Stories on NICU Outbreaks Lead to an Increased Prescription Rate of Third-Line Antibiotics in the Community of Neonatal Care. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37, 924–930

- Horn S, Mühlhäuser U (2012): Antiinfektive Therapie- und Dosierungsempfehlungen für früh- und reifgeborene Neugeborene & Säuglinge (Standard Operating Procedure (SOP) Version 2.1, gültig von 12/2017-12/2019).
- Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M (2012): Early and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants from a Large Group of Neonatal Intensive Care Units. *Early Hum Dev* **88**, 69–74
- Hota S, Hirji Z, Stockton K, Lemieux C, Dedier H, Wolfaardt G, Gardam MA (2009): Outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization and infection secondary to imperfect intensive care unit room design. *Infect Control Hosp Epidemiol* **30**, 25–33
- Houard M, Rouzé A, Ledoux G, Six S, Bell EF, Poissy J, Préau S, Wallet F, Labreuche J, Nseir S, et al. (2018): Relationship between digestive tract colonization and subsequent ventilator-associated pneumonia related to ESBL-producing Enterobacteriaceae. *PLoS One* **13**, e0201688
- Huang YC, Chou YH, Su LH, Lien RI, Lin TY (2006): Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization and Its Association With Infection Among Infants Hospitalized in Neonatal Intensive Care Units. *Pediatrics* **118**, 469–474
- Jefferies JMC, Cooper T, Yam T, Clarke SC (2012): *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in the neonatal intensive care unit - a systematic review of risk factors and environmental sources. *J Med Microbiol* **61**, 1052–1061
- Jordan JA, Durso MB (2000): Comparison of 16S rRNA Gene PCR and BACTEC 9240 for Detection of Neonatal Bacteremia. *J Clin Microbiol* **38**, 2574–2578
- Kern JM: Multiresistente grampositive Erreger (MRSA, VRE). In: Lehnert H, Schellong SM, Mössner J, Sieber CC, Swoboda W, Neubauer A, Kemkes-Matthes B, Manns MP, Rupp J, Hasenfuß G, et al. (Hrsg.): Springer Reference Innere Medizin. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg 2015, 1–15
- Klare I, Witte W, Wendt C, Werner G (2012): Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE): Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **55**, 1387–1400
- Köstlin-Gille N, Härtel C, Haug C, Göpel W, Zemlin M, Müller A, Poets CF, Herting E, Gille C (2021): Epidemiology of Early and Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birthweight Infants: Data From the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J* **40**, 255–259
- Kramer A, Schwebke I, Kampf G (2006): How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* **6**, 130
- Kraus-Haas M, Mielke M, Simon A (2015): Literatur-Update zu *Staphylococcus aureus*-Ausbrüchen auf neonatologischen Intensivpflegestationen (2010–2013). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **58**, 323–338
- KRINKO (2007): Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **50**, 1265–1303
- KRINKO (2011): Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epid Bull* 2011 **36**, 337–339

- KRINKO (2012a): Ergänzende Empfehlung (2011) zur „Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500g“ (2007). *Epid Bull* 2012 2, 13–15
- KRINKO (2012b): Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55, 1311–1354
- KRINKO (2013a): Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. *Epid Bull* 2013 42, 422–433
- KRINKO (2013b): Risikocharakterisierung intensivmedizinisch behandelter Früh- und Neugeborener und Daten zur Ist-Situation in deutschen neonatologischen Intensivpflegestationen 2013 - Fachliche Erläuterungen zum Epidemiologischen Bulletin 42/2013.
- KRINKO (2018a): Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61, 1310–1361
- KRINKO (2018b): Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen bei Früh- und Neugeborenen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61, 608–626
- Larson EL, Cimiotti JP, Haas J, Nesin M, Allen A, Della-Latta P, Saiman L (2005): Gram-negative bacilli associated with catheter-associated and non-catheter-associated bloodstream infections and hand carriage by healthcare workers in neonatal intensive care units. *Pediatr Crit Care Med* 6, 457–461
- Leistner R, Piening B, Gastmeier P, Geffers C, Schwab F (2013): Nosocomial Infections in Very Low Birthweight Infants in Germany: Current Data from the National Surveillance System NEO-KISS. *Klin Padiatr* 225, 75–80
- Lindner W, Essig A, Hummler HD, Reister F, von Baum H (2016): Mikrobiologisches Screening bei Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 164, 805–812
- Litz JE, Goedicke-Fritz S, Härtel C, Zemlin M, Simon A (2019a): Management of early- and late-onset sepsis: results from a survey in 80 German NICUs. *Infection* 47, 557–564
- Litz JE, Goedicke-Fritz S, Härtel C, Wagenpfeil G, Zemlin M, Simon A (2019b): Umsetzung des mikrobiologischen Kolonisationsscreenings: Umfrage an 80 neonatologischen Intensivstationen. *Epid Bull* 37, 387–392
- Matar MJ, Tarrand J, Raad I, Rolston KVI (2006): Colonization and infection with vancomycin-resistant enterococcus among patients with cancer. *Am J Infect Control* 34, 534–536
- Moellering RC (2012): MRSA: the first half century. *J Antimicrob Chemother* 67, 4–11
- Moissenet D, Salauze B, Clermont O, Bingen E, Arlet G, Denamur E, Mérens A, Mitanchez D, Vu-Thien H (2010): Meningitis Caused by *Escherichia coli* Producing TEM-52 Extended-Spectrum β -Lactamase within an Extensive Outbreak in a Neonatal Ward: Epidemiological Investigation and Characterization of the Strain. *J Clin Microbiol* 48, 2459–2463
- Munoz-Price LS, Weinstein RA (2008): *Acinetobacter* Infection. *N Engl J Med* 358, 1271–1281

- Mutters NT, Mersch-Sundermann V, Mutters R, Brandt C, Schneider-Brachert W, Frank U (2013): Control of the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitals— epidemiology and clinical relevance. *Dtsch Arztebl Int* 110, 725–731
- Neal SR, Musorowegomo D, Gannon H, Borja MC, Heys M, Chimhini G, Fitzgerald F (2020): Protocol: Clinical prediction models to diagnose neonatal sepsis: a scoping review protocol. *BMJ Open* 10, e039712
- Nelson MU, Gallagher PG (2012): Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in the Neonatal Intensive Care Unit. *Semin Perinatol* 36, 424–430
- Neog N, Phukan U, Puzari M, Sharma M, Chetia P (2021): *Klebsiella oxytoca* and Emerging Nosocomial Infections. *Curr Microbiol* 78, 1115–1123
- NRZ (2011): Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen).
- NRZ (2017): Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS Definitionen).
- NRZ (2020): Protokoll Surveillance von nosokomialen Infektionen, multiresistenten Erregern und Antibiotika-Anwendungen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g (NEO-KISS).
- NRZ (2021): Referenzdaten Modul NEO-KISS.
- Parm Ü, Metsvaht T, Sepp E, Ilmoja M, Pisarev H, Pauskar M, Lutsar I (2011a): Mucosal surveillance cultures in predicting Gram-negative late-onset sepsis in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect* 78, 327–332
- Parm Ü, Metsvaht T, Sepp E, Ilmoja ML, Pisarev H, Pauskar M, Lutsar I (2011b): Risk factors associated with gut and nasopharyngeal colonization by common Gram-negative species and yeasts in neonatal intensive care units patients. *Early Hum Dev* 87, 391–399
- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL (2008): *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clin Microbiol Rev* 21, 538–582
- Pirr S, Härtel C, Viemann D (2021): Sepsis des Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 169, 1133–1140
- Pitout JDD (2012): Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*: A Combination of Virulence with Antibiotic Resistance. *Front Microbiol* 3, 9
- Polin RA, Denson S, Brady MT (2012): Epidemiology and Diagnosis of Health Care–Associated Infections in the NICU. *Pediatrics* 129, e1104–e1109
- Puri J, Revathi G, Faridi MM, Talwar V, Kumar A, Parkash B (1995): Role of body surface cultures in prediction of sepsis in a neonatal intensive care unit. *Ann Trop Paediatr* 15, 307–311
- Ramasetu J (2017): Prevention and treatment of neonatal nosocomial infections. *Matern Health Neonatol Perinatol* 3, 5
- Rangelova V, Kevorkian A, Krasteva M (2020): Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Arch Balk Med Union* 55, 121–127
- Rettedal S, Löhr IH, Natås O, Giske CG, Sundsfjord A, Øymar K (2012): First outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Norwegian neonatal intensive care unit; associated with contaminated breast milk and resolved by strict cohorting. *APMIS* 120, 612–621

- Rodríguez-Baño J, López-Cerero L, Navarro MD, Díaz de Alba P, Pascual A (2008): Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother* 62, 1142–1149
- Ruscher C (2014): Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57, 695–732
- Sanders WE, Sanders CC (1997): *Enterobacter* spp.: pathogens poised to flourish at the turn of the century. *Clin Microbiol Rev* 10, 220–241
- Sarikonda KV, Micek ST, Doherty JA, Reichley RM, Warren D, Kollef MH (2010): Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization is a poor predictor of intensive care unit-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections requiring antibiotic treatment. *Crit Care Med* 38, 1991–1995
- Scheithauer S, Simon A (2015): Mikrobiologisches Kolonisierungsscreening bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. *Krankenh hyg up2date* 10, 265–274
- Scheithauer S, Oude-Aost J, Heimann K, Haefner H, Schwanz T, Waitschies B, Kampf G, Orlikowsky T, Lemmen SW (2011): Hand hygiene in pediatric and neonatal intensive care unit patients: daily opportunities and indication- and profession-specific analyses of compliance. *Am J Infect Control* 39, 732–737
- Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, Nelle M, Bucher HU, Latal B (2011): Impact of Sepsis on Neurodevelopmental Outcome in a Swiss National Cohort of Extremely Premature Infants. *Pediatrics* 128, e348–e357
- Schulze M, Dudakova A (2018): Präanalytik: Blutkultur, Urin, Stuhl. *Krankenh hyg up2date* 4, 451–469
- Schwab F, Geffers C, Piening B, Haller S, Eckmanns T, Gastmeier P (2014): How many outbreaks of nosocomial infections occur in German neonatal intensive care units annually? *Infection* 42, 73–78
- Schwab F, Zibell R, Piening B, Geffers C, Gastmeier P (2015): Mortality Due to Bloodstream Infections and Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Infect Dis J* 34, 235
- Seale AC, Blencowe H, Zaidi A, Ganatra H, Syed S, Engmann C, Newton CR, Vergnano S, Stoll BJ, Cousens SN, et al. (2013): Neonatal severe bacterial infection impairment estimates in South Asia, sub-Saharan Africa, and Latin America for 2010. *Pediatr Res* 74, 73–85
- Seeliger (2008): Standards für die neonatologische, pädiatrisch-intensivmedizinische Station 0132/0133 der Universitätsmedizin Göttingen.
- Seidel J, Haller S, Eckmanns T, Harder T (2018): Routine screening for colonization by Gram-negative bacteria in neonates at intensive care units for the prediction of sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect* 92, 367–380
- Simon A (2019): Der Nutzen des Neugeborenen-Kolonisierungsscreenings. *Hyg Med* 31–32
- Simon A, Tenenbaum T (2013): Surveillance of Multidrug-resistant Gram-negative Pathogens in High-risk Neonates—Does it Make a Difference? *Pediatr Infect Dis J* 32, 407–409

- Simon A, Exner M (2014): Prävention nosokomialer Infektionen bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 162, 403–410
- Simon A, Gröger N, Bode U, Fleischhack G, Engelhart S, Exner M, Molitor G (2004): Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) – Übersicht zu Bedeutung, Prävention und Management in der Pädiatrie. *Hyg Med* 29, 259–275
- Slingerland BCGC, Verkaik NJ, Klaassen CHW, Zandijk WHA, Reiss IKM, Vos MC (2020): Neonatal Staphylococcus aureus acquisition at a tertiary intensive care unit. *Am J Infect Control* 48, 1023–1027
- Smith A, Saiman L, Zhou J, Della-Latta P, Jia H, Graham PL (2010): Concordance of Gastrointestinal Tract Colonization and Subsequent Bloodstream Infections With Gram-negative Bacilli in Very Low Birth Weight Infants in the Neonatal Intensive Care Unit: *Pediatr Infect Dis J* 29, 831–835
- Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, Siegel JD, Jarvis WR (2001): Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr* 139, 821–827
- Stoll BJ, Hansen N (2003): Infections in VLBW infants: studies from the NICHD neonatal research network. *Semin Perinatol* 27, 293–301
- Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, Bizzarro MJ, Goldberg RN, Frantz ID, Hale EC, et al. (2011): Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. *Pediatrics* 127, 817–826
- Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sánchez PJ, Bell EF, Carlo WA, Cotten CM, D’Angio CT, Kazzi SNJ, Poindexter BB, et al. (2020): Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of Escherichia coli, and the Need for Novel Prevention Strategies. *JAMA Pediatr* 174, e200593
- Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, Yu Z, Newburg DS, Ward DV, Morrow AL (2014): Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals. *Microbiome* 2, 36
- Thompson PJ, Greenough A, Gamsu HR, Nicolaides KH, Philpott-Howard J (1992): Congenital bacterial sepsis in very preterm infants. *J Med Microbiol* 36, 117–120
- Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang MC, Fu RH, Lee CW, Huang YC (2014): Risk Factors and Outcomes for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteremia in the NICU. *Pediatrics* 133, e322–e329
- Tuffs A (2011): Poor hospital hygiene is blamed for deaths of three babies in Bremen. *BMJ* 343, d7396
- Tuffs A (2012): Neonatal ward in Bremen is closed down again after two more deaths of babies. *BMJ* 344, e1680
- Underwood MA, Sohn K (2017): The Microbiota of the Extremely Preterm Infant. *Clin Perinatol* 44, 407
- United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (2019): Levels and trends in child mortality: report 2019.

- van Rossem MC, de Waal WJ, van Hannen EJ, Verboon-Maciolek MA, van Wieringen H, Van de Vijver DAM, van Dyk Y, Thijsen SF (2007): Enterobacter colonisation in newborn infants: predictors, follow-up and implications for infection control. *J Hosp Infect* 67, 142–148
- Voelz A, Müller A, Gillen J, Le C, Dresbach T, Engelhart S, Exner M, Bates CJ, Simon A (2010): Outbreaks of *Serratia marcescens* in neonatal and pediatric intensive care units: Clinical aspects, risk factors and management. *Int J Hyg Environ Health* 213, 79–87
- Vonberg RP, Mutters NT (2017): Epidemiologische Grundlagen nosokomialer Infektionen. *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz* 23–36
- Walker JT, Jhutti A, Parks S, Willis C, Copley V, Turton JF, Hoffman PN, Bennett AM (2014): Investigation of healthcare-acquired infections associated with *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in taps in neonatal units in Northern Ireland. *J Hosp Infect* 86, 16–23
- Wang L, Du K-N, Zhao Y-L, Yu Y-J, Sun L, Jiang H-B (2019): Risk Factors of Nosocomial Infection for Infants in Neonatal Intensive Care Units: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 25, 8213–8220
- Waters V, Larson E, Wu F, San Gabriel P, Haas J, Cimiotti J, Della-Latta P, Saiman L (2004): Molecular Epidemiology of Gram-Negative Bacilli from Infected Neonates and Health Care Workers' Hands in Neonatal Intensive Care Units. *Clin Infect Dis* 38, 1682–1687
- WHO (2020): Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions.
- Wilson MG, Pandey S: *Pseudomonas Aeruginosa*. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2022
- Zemlin M, Gille C, Härtel C, Küster H, Müller A, Pohlandt F, Simon A, Merz W (2021): Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen - Leitlinie der GNPI, DGPI, DGKJ und DGGG. AWMF online (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/024-008.html> 1–27
- Ziegler R, Schäfer S (2015): Das mikrobiologische Kolonisationsscreening bei Neu- und Frühgeborenen. *Krankenh hyg up2date* 10, 9–26
- Zou H, Jia X, He X, Su Y, Zhou L, Shen Y, Sheng C, Liao A, Li C, Li Q (2021): Emerging Threat of Multidrug Resistant Pathogens From Neonatal Sepsis. *Front Cell Infect Microbiol* 11, 694093
- Zweigner J, Simon A (2017): Multiresistente gramnegative Erreger in der Pädiatrie. *Pädiatrie up2date* 12, 123–137

Danksagung

Mein persönlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Simone Scheithauer für die Bereitstellung des Themas und die Möglichkeit diese Dissertation im Institut für Krankenhaushygiene und Infektiologie durchführen zu können.

Zudem danke ich Frau Dr. med. Tanja Artelt für die wunderbare Betreuung und Unterstützung.

Des Weiteren geht ein besonderer Dank an alle aus dem Team des Institutes für Krankenhaushygiene und Infektiologie, die mir während des Promotionsvorhabens tatkräftig geholfen haben.