

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

Klinische Medizin der Medizinischen Fakultät der  
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Zemlin

# **Umsetzung des Kolonisationscreenings an deutschen Neugeborenenintensivstationen**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

*der Medizinischen Fakultät*

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

Vorgelegt von: Jana Elena Litz  
geb. am: 27.03.1996 in Homburg Saar

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	IV
Abbildungsverzeichnis .....	V
Abkürzungsverzeichnis .....	VI
Definitionen.....	VII
1. Zusammenfassung/Summary .....	1
1.1. Zusammenfassung.....	1
1.2. Summary.....	2
2. Einleitung.....	4
2.1.KRINKO-Empfehlungen zum Kolonisationscreening bei intensiv- medizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen .....	4
2.2. Nosokomiale Infektionen bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen .....	7
2.2.1. Entwicklungsimmunologische Hintergründe .....	7
2.2.2. Klinisch-epidemiologische Aspekte .....	10
2.3. Zusammenhänge zwischen der bakteriellen Besiedlung von Frühgeborenen und nachfolgenden nosokomialen Infektionen.....	12
2.4. Bedeutung von multiresistenten Erregern in der NICU .....	13
2.4.1. Multiresistente grampositive Erreger (MRSA, KNS,VRE) .....	13
2.4.2. Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) .....	14
2.5. Nosokomiale Übertragungen und Ausbrüche bei Frühgeborenen.....	15
2.6. Zubereitung von komplexen Mischinfusionen zur parenteralen Verabreichung .....	18
2.7. Blutkulturdiagnostik und Lumbalpunktion bei Frühgeborenen mit Infektionsverdacht .....	18
2.8. Empirische Antibiotikatherapie der Early- und der Late-onset Sepsis .....	20
2.9. Fragestellung .....	24
3. Material und Methodik.....	25
3.1. Fragebogen.....	25
3.2. Datenbereinigung, Auswertung des Surveys .....	26
3.3. Statistik.....	27
4. Ergebnisse.....	29
4.1. Deskriptive Ergebnisse.....	29
4.1.1. Strukturdaten .....	29
4.1.2. empirische Antibiotikatherapie EOS und LOS .....	31
4.1.3. Blutkulturdiagnostik.....	33
4.1.4. Lumbalpunktion.....	34

4.1.5. Drug Monitoring .....	34
4.1.6. Zubereitung komplexer Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung ....	35
4.1.7. Kolonisationsscreening .....	36
4.1.8. Bauliche Voraussetzungen .....	39
4.1.9. Empfohlene Hygienemaßnahmen .....	40
4.1.10. Elternuntersuchung .....	41
4.2. Statistische Auswertungen .....	41
5. Diskussion .....	54
5.1. Epidemiologie, Vergleich nationale& internationalen Publikationen zum Thema Kolonisationsscreening; Kosten-Nutzen-Frage .....	54
5.2. Diskussion spezieller Aspekte der Diagnostik und Infektiologie .....	61
5.2.1. Screening auf eine Besiedlung mit <i>S. aureus</i> .....	61
5.2.2. Blutkulturen .....	62
5.2.3. Durchführung einer Lumbalpunktion bei Meningitisverdacht: .....	63
5.2.4. Zubereitung komplexer Mischinfusionen .....	64
5.3. Antibiotikaregime (EOS und LOS), Drugmonitoring (Gentamicin und Vancomycin) .....	64
5.4. KRINKO-Surveillance, Hygienemaßnahmen und bauliche Gegebenheiten .	68
5.5. Schlussfolgerung und Limitationen .....	74
6. Literaturverzeichnis .....	75
7. Publikation/ Dank .....	84
7.1. Publikation, Vorträge, Auszeichnungen .....	84
7.1.1. Publikation .....	84
7.1.2. Postervortrag .....	84
7.1.3. Wissenschaftliche Auszeichnungen .....	84
7.2. Dank.....	85
Anhang .....	86

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen und Begriffserklärungen.....	VII
Tabelle 2: „Beispielhafte Zusammenstellung von besonders relevanten Erregern des Kolonisationscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen“ (KRINKO, 2013b).....	6
Tabelle 3: Ausgewählte Besonderheiten der Immunfunktion Frühgeborener (JORCH, HÜBLER, 2010; KRINKO, 2007) .....	8
Tabelle 4: Übersicht Risikofaktoren der neonatalen Infektion (GORTNER et al., 2018).....	11
Tabelle 5: Empfohlene Antibiotika je nach Erreger gemäß DGPI (DGPI et al., 2018) .....	23
Tabelle 6: Deskriptive Häufigkeit: „Art der Klinik“ .....	29
Tabelle 7: Deskriptive Häufigkeit: „Größe Zentrum“ .....	29
Tabelle 8: Deskriptive Häufigkeit: „Einschätzung zur Notwendigkeit einer anaeroben Blutkultur“.....	33
Tabelle 9: Deskriptive Häufigkeit : „Stellenwert einer Lumbalpunktion bei Patienten mit LOS“ .....	34
Tabelle 10: Deskriptive Häufigkeit: „Zubereitung komplexer Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung“ .....	35
Tabelle 11: Deskriptive Häufigkeit: „Häufigkeit Durchführung Kolonisationscreening“ .....	36
Tabelle 12: Routinemäßig erfasste Erreger des Kolonisationscreenings .....	36
Tabelle 13: Deskriptive Häufigkeit: „Häufigkeit strukturierter Ergebnisbericht“ .....	38
Tabelle 14: Wird das Hygienefachpersonal über die Ergebnisse des Kolonisationscreenings informiert?.....	38
Tabelle 15: „Deskriptive Häufigkeit: „Zugriffsmöglichkeit der Neonatologen auf zurückliegende Berichtsergebnisse“.....	39
Tabelle 16: Deskriptive Häufigkeit: „Maßnahmen einer Kontaktisolierung am Behandlungsplatz“ .....	40
Tabelle 17: Kumulierte tabellarische Darstellung der Ergebnisse der statistischen Auswertung. ....	45

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Antibiotikaregime bei empirischer Therapie der EOS .....	31
Abbildung 2: Antibiotikaregime bei empirischer Therapie der LOS.....	32
Abbildung 3: Mindestmenge und Art der Blutkultur .....	33

## Abkürzungsverzeichnis

AIS	Amnioninfektionssyndrom
AUC	Area under the Curve/24 h
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
EOS	Early-onset Sepsis
ESBL	Extended-spectrum Betalaktamase
FPE	Fakultativ pathogene Erreger
GA	Gestationsalter
GBS	Gruppe B Streptokokken ( $\beta$ -hämolyisierend); <i>S. agalacticae</i>
GNPI	Deutsche Gesellschaft für Neonatologische und Pädiatrische Intensivmedizin
IfSG	Infektionsschutzgesetz
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim RKI
LOS	Late-onset Sepsis
MHK	Minimale Hemm-Konzentration
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NAK	Nabelarterienkatheter
NEO-KISS	Modul des nationalen Referenzzentrums (NRZ, Charité, Berlin) für die Surveillance von nosokomialen Infektionen bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenem mit einem Geburtsgewicht < 1500 g.
NI	Nosokomiale Infektion
NICU	Neonatologische Intensivstation
NVK	Nabelvenenkatheter
PICC	Periphervenös angelegter zentraler Venenkatheter
RKI	Robert Koch Institut, Berlin
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	Sehr niedriges Geburtsgewicht (< 1500 g)
V.a.	Verdacht auf
v.a	vor allem
ZVK.	Konventioneller, nicht getunnelter zentraler Venenkatheter

## Definitionen

Tabelle 1: Definitionen und Begriffserklärungen

Begriff	Definition
Nosokomiale Infektion (NI)	Eine Infektion wird in der Neonatologie als nosokomiale Infektion (NI) bezeichnet, wenn der Tag, an dem die ersten Symptome der NI auftreten, frühestens der 4. Tag des Krankenhausaufenthaltes ist. Dies entspricht bei Neugeborenen dem 4. Lebenstag (mehr als 72 Stunden nach der Geburt) (NRZ, 2016).
Neugeborene	Bis zum 29. Lebenstag
Frühgeborene	Neugeborene mit einem Gestationsalter bei Geburt < 37 vollendete Wochen
Very low birth weight (VLBW)	Sehr niedriges Geburtsgewicht (< 1500 g )
Early-onset Sepsis (EOS)	Frühe Form der Neugeborenensepsis im Alter von ≤72 Lebensstunden
Late-onset Sepsis (LOS)	Sepsis im Alter von >72 Lebensstunden; die Erreger sind häufiger nosokomialen Ursprungs (V.a. KNS, <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> usw.).

## 1. Zusammenfassung/Summary

### 1.1. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Seit 2012 empfiehlt die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch Institut (RKI) ein generelles wöchentliches Kolonisationsscreening für intensivmedizinisch behandelte Frühgeborene. Bis heute ist wenig über die deutschlandweite Umsetzung in neonatologischen Intensivstationen (NICUs) der höchsten Versorgungsstufen bekannt. Ziel der Umfrage war, Informationen zur praktischen Umsetzung des Kolonisationsscreenings, zu dessen individualmedizinischen Konsequenzen, zu über die Basishygiene hinausgehenden Barrieremaßnahmen sowie zu baulich-funktionellen und strukturell-organisatorischen Voraussetzungen in deutschen NICUs zu erhalten. Zudem sollte geprüft werden, ob es hierbei Unterschiede zwischen universitären und nicht-universitären Kliniken bzw. zwischen unterschiedlich großen NICUs (bemessen an Anzahl der Aufnahmen an Very-Low-Birth-Weight (VLBW) -Frühgeborenen pro Jahr) gibt (LITZ et al., 2018).

**Methoden& Datenerhebung:** Die ausgewerteten Daten stammen aus einem Internet-basierten Survey. Zur Teilnahme wurde über den Verteiler des NEO-KISS Moduls und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) aufgerufen. Der Survey war von Januar bis Juni 2017 geöffnet. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Version 24 (LITZ et al., 2018).

**Ergebnisse:** Insgesamt gingen 80 vollständige Datensätze (NICUs) in die Auswertung ein. Alle geben an, ein mikrobiologisches Kolonisationsscreening durchzuführen; 87% davon wöchentlich. Von allen teilnehmenden NICUs streben 33 % ein Volumen von 1 ml für die Blutkultur an, was den Vorgaben in der aktuellen KRINKO Empfehlung entspricht 23 % der Zentren sehen eine anaerobe Blutkultur als immer erforderlich an. Bei vorliegendem Verdacht auf (V.a.) eine Meningitis halten 30% der Neonatologen die Durchführung einer Lumbalpunktion für obligat. Zusätzliche Hygienemaßnahmen, die sich aus den Ergebnissen des Kolonisationsscreenings ergeben, bringen fast 50% der NICUs strukturell-organisatorisch und baulich-funktionell an ihre Grenzen. In 25 % der NICUs werden komplexe parenterale Mischinfusionen nicht in einem Reinraum der Apotheke, sondern auf der NICU hergestellt (LITZ et al., 2018).

Während bei der Early-onset Sepsis (EOS) v.a. Ampicillin und Gentamicin eingesetzt werden, ist die Therapie der Late-onset Sepsis (LOS) sehr heterogen.

Über 90% der Neonatologen orientieren sich bei der Auswahl der Antibiotika auch an den Ergebnissen des Kolonisationsscreenings. In mehr als zwei Drittel (70%) der befragten NICUs werden die Eltern bei Besiedlung des Kindes mit Methicillin-resistentem *S.aureus* (MRSA) untersucht, bei einer Kolonisation des Kindes mit Multiresistenten Gramnegativen Erregern (MRGN) erfolgt eine solche Untersuchung nur in 30 % der teilnehmenden Kliniken. Die angegebenen Vorgehensweisen unterscheiden sich nicht zwischen universitären und nicht-universitären Einrichtungen bzw. zwischen kleineren und größeren NICUs.

**Schlussfolgerung:** Der Survey zeigt die konsequente Umsetzung des Kolonisationsscreenings in nahezu allen teilnehmenden NICUs, wobei es erhebliche strukturell-organisatorische Unterschiede im Ablauf, in der Präanalytik und bei den Erregern gibt, auf die das Screening abzielt. Trotz weiterhin limitierter wissenschaftlicher Evidenz für den präventiven Nutzen des Kolonisationsscreenings bewerten die meisten Neonatologen die hierdurch gewonnene Information als hilfreich zur Steuerung der Antibiotikatherapie bei Late-onset Sepsis und zur frühzeitigen Erkennung und Eindämmung nosokomialer Übertragungen. Die von der KRINKO empfohlenen zusätzlichen Barrieremaßnahmen zur Kontrolle der nosokomialen Übertragung bestimmter Erreger sind unter den bestehenden räumlichen Voraussetzungen schwer umsetzbar (LITZ et al., 2018).

## **Management of targeted routine weekly colonization screening in German Neonatal Intensive Care Units**

### 1.2. Summary

**Background:** Since 2012, the German Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO) affiliated at the Robert Koch Institute (RKI), Berlin, recommends a targeted routine weekly colonization screening in newborns who are treated in Level 1 and 2 neonatal intensive care units (NICUs). Hitherto, the practical implementation of this colonization screening in German NICUs has not been extensively evaluated. The aims of the survey presented here was to get more detailed information about its practical application, consequences in individual patients and at unit level [e.g. concerning empiric antibiotic treatment of late-onset sepsis], consequences in terms of additional hygienic barrier precautions to prevent nosocomial transmission, and about the local framework of internal reporting and interdisciplinary discussion of the corresponding data. Furthermore the analysis should depict whether relevant differences exist between

university and non-university hospitals or number of VLBW admissions with Very low birth weight (VLBW) (in 2015).

**Methods:** The results derived from an Internet-based survey. Neonatologists from all German NICUs (approximately n=150) were invited to participate by E-mail. The German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI) and the NEO-KISS Surveillance Module for nosocomial infections in premature neonates, promoted the survey. The survey was open from January till July 2017. Statistical analysis of the results was performed with IBM SPSS Version 24.

**Results:** Altogether, 80 datasets records were complete and eligible for the data analysis. All participating NICUs perform the colonization screening, 87% weekly and 13% 2-times a week. Empiric antibiotic treatment of late-onset sepsis was very heterogeneous with high utilization rates for Cefotaxim/ Ceftazidim and Vancomycin. In contrast, early-onset sepsis is mainly treated with Ampicillin (or Ampicillin-Sulbactam) and Gentamicin. More than 90% confirmed that the results of the colonization screening impacts on the choice of empirical treatment in case of a late-onset sepsis. No more than 33% try to collect a minimal blood culture volume of 1 ml, only 23% regard an anaerobic blood culture as essential. In late-onset sepsis, lumbar puncture is considered as obligatory by 30%. Bed-side barrier precautions and isolation in addition to standard hygiene after the detection of colonizing antibiotic-resistant bacteria push nearly 50% of the NICUs to their limits; single rooms are rare and the distance between incubators is often smaller than 2 m. 25 % of the NICUs prepare complex infusions for parenteral nutrition under aseptic conditions on the ward. Only 70% screen parents for Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) if an infant is found to be colonized. In infants colonized with multidrug-resistant Gram-negatives (MRGN) only 30% consider to screen parents. Statistical analysis did neither reveal significant differences between university versus non-university hospitals nor between NICUs of different size categories.

**Conclusion:** This comprehensive and representative survey shows for the first time the consequent implementation of the colonization screening in nearly all participating German NICUs. At the same time, it depicts considerable differences in details of the related clinical workflow. Available scientific evidence demonstrating a significant benefit of the colonization screening is still limited but most neonatologists actively use the results to adjust empirical treatment, and to target efforts for the prevention of nosocomial transmission. The recommended additional barrier precautions are difficult to implement due to inadequate spatial conditions.

## 2. Einleitung

### 2.1. KRINKO-Empfehlungen zum Kolonisationsscreening bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen

Vor dem Hintergrund des besonders hohen Risikos für nosokomiale Infektionen (NI) bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g (siehe folgende Abschnitte) veröffentlichte die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut in Berlin (KRINKO) im Jahre 2007 erstmals eine Empfehlung zur Infektionsprävention auf neonatologischen Intensivpflegestationen (KRINKO, 2007).

Nach intensiver und kontroverser Diskussion der seinerzeit verfügbaren Studien in der entsprechenden KRINKO-Arbeitsgruppe, zu der auch vier erfahrene neonatologische Intensivmediziner aus Level 1<sup>1</sup> NICUs gehörten, empfahl die KRINKO 2007 kein generelles wöchentliches Kolonisationsscreening (KRINKO, 2007). Dort hieß es unter 3.1.8.:

*„Eine generelle Empfehlung für ein patienten- und umgebungsbezogenes mikrobiologisches Monitoring ohne Infektionsverdacht und ohne die Indikation eines Ausbruchs kann nicht gegeben werden (Kat. III)“* und

*„Bei Patienten mit durch Komplikationen bedingtem langen Krankenhausaufenthalt, multiplen Infektionen und somit einer erheblichen Exposition gegenüber Breitspektrumantibiotika sollte ein maximal einmal pro Woche durchgeführtes mikrobiologisches Screening von Haut und Schleimhaut (z.B. Abstrich Nasenvorhof, Anus und Trachealsekret falls intubiert) erwogen werden (Kat. II).“*

Am 16. Januar 2012 erschien im Epidemiologischen Bulletin des RKI nach einer Neubewertung der bis dahin publizierten Studien und als Reaktion auf Berichte über eine zunehmende Zahl von Infektionsausbrüchen in deutschen NICUs, eine diesen Aspekt ergänzende Empfehlung, nach der ein wöchentliches Kolonisationsscreening empfohlen wurde (KRINKO, 2012a).

---

<sup>1</sup> Dies entspricht der höchsten Versorgungsstufe.

Die KRINKO formulierte in ihrer 2012 überarbeiteten Empfehlung zwei über- geordnete **Ziele des Kolonisationscreenings** (KRINKO, 2012a):

- „Im Falle einer nachfolgenden systemischen Infektion [soll] die empirisch gewählte Therapie bei Sepsisverdacht ohne Zeitverzug gegen die multiresistenten Erreger (MRE) wirksam [sein]“.
- „Das Screening soll der frühzeitigen Erkennung einer Erregertransmission zur zeitnahen Einleitung krankenhaushygienischer Barrieremaßnahmen dienen“.

In einer nachfolgenden präzisierenden Empfehlung äußerte sich die KRINKO 2013 detailliert zu den Methoden des Kolonisationscreenings, zu den in das Screening aufzunehmenden Erregerspezies und zu den krankenhaushygienischen Konsequenzen des Nachweises bestimmter Erreger (KRINKO, 2013b). Das Screening strebt vor allem (v.a.) den frühzeitigen Nachweis einer Besiedlung mit Erregern an, die bestimmte Resistenzen und Multiresistenzen aufweisen (MRSA, MRGN) und die meist den Nasopharynx (Abstrich Nasenvorhof, Rachenabstrich) oder den Gastrointestinaltrakt (Analabstrich) besiedeln (KRINKO, 2012a, 2013b).

In Abhängigkeit von der lokalen Epidemiologie kann das Screening jedoch um weitere Erregerspezies ohne spezielle Resistenzen (z.B. *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, Methicillin-sensible *S. aureus*, *Serratia marcescens*; siehe Tabelle 2) erweitert werden (KRINKO, 2013b).

Tabelle 2: *Beispielhafte Zusammenstellung von besonders relevanten Erregern des Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen (KRINKO, 2013b)*

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Bakterielle Isolate mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen	Bakterienspezies, um die das Screening ggf. nach interner Absprache mit dem Krankenhaushygieniker und der Mikrobiologie erweitert werden sollte, wenn es bei einem Patienten zu einer invasiven Infektion durch ein solches Isolat gekommen ist	Bakterienspezies mit besonderer Pathogenität, mit besonders hohem Risiko von nosokomialen Infektionsausbrüchen oder mit Konsequenzen für die antibiotische Therapie
2MRGN NeoPäd 3MRGN oder 4MRGN MRSA	<i>Acinetobacter spp.</i> (ohne MRGN-Eigenschaften) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ohne MRGN-Eigenschaften) <i>S. aureus</i> (Methicillin-sensibel)	<i>Serratia marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter spp.</i>

Außerdem kann die Ausdehnung des Screenings auf alle Patienten der entsprechenden Intensivstation aus epidemiologischer und infektionspräventiver Sicht erwogen werden. Es wird eine wöchentliche Kontrolluntersuchung bis zum Ende der Intensivtherapie empfohlen.

Stellt das Labor eine Besiedlung des Kindes mit einem MRE fest, so „soll in Absprache mit dem Hygienefachpersonal [(Krankenhaushygieniker)] [eine gezielte Umgebungsuntersuchung, eine Erregertypisierung und] ein Screening von [Umgebungspatienten und] Kontaktpersonen [...] [in Erwägung gezogen] werden (KRINKO, 2012a, 2013b)“.

Ergänzend wurde von der neu konstituierten Arbeitsgruppe „Neonatologische Intensivmedizin“ der KRINKO 2013 eine Monographie „Risikocharakterisierung intensivmedizinisch behandelter Früh- und Neugeborener und Daten zur Ist-Situation in deutschen neonatologischen Intensivpflegestationen 2013“ vorgelegt (CHRISTOPH et al., 2013).

## 2.2. Nosokomiale Infektionen bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen

### 2.2.1. Entwicklungsimmunologische Hintergründe

Intensivmedizinisch behandelte Frühgeborene sind aus der Perspektive der Prävention von NI eine Hochrisikopopulation (CHRISTOPH et al., 2013; KRINKO, 2007).

Sechzig Prozent aller NI bei Neugeborenen treten bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g auf (sehr niedriges Geburtsgewicht, VLBW) (GEFFERS et al., 2014; MÜLLER et al., 2014). Insgesamt machen Neugeborene mit VLBW nur 0,8-1,5% aller Neugeborenen aus, absolut sind dies circa 8500 Kinder in Deutschland pro Jahr (KRINKO, 2007).

Die besondere Vulnerabilität der VLBW Frühgeborenen für NI lässt sich auf eine Reihe exogener und endogener Risikofaktoren zurückführen (CHRISTOPH et al., 2013; FAUST et al., 2011). So verfügen die VLBW Kinder über eine noch nicht ausgereifte bzw. geschwächte Infektionsabwehr. Dies betrifft z.B. die Integrität und dadurch fehlende Permeabilitätsbarriere von Haut und Schleimhäuten (v.a. in den ersten beiden Lebenswochen) (NESS et al., 2013) ebenso wie die noch nicht ausgereifte Funktion der angeborenen unspezifischen als auch der erworbenen spezifischen Immunabwehr, sowohl auf zellvermittelter als auch humoraler Ebene (HÄRTEL et al., 2014).

Tabelle 3: Ausgewählte Besonderheiten der Immunfunktion Frühgeborener (JORCH, HÜBLER, 2010; KRINKO, 2007)

Zellvermittelte Ebene	Humorale Ebene
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verminderte antigenspezifische</li> <li>- T-Zell-Antwort, insbesondere der T-CD4-Zellen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verminderte Aktivierung des Komplementsystems</li> <li>- Klassischer Aktivierungsweg mittels spezifischer Antikörper beeinträchtigt</li> <li>→ Unzureichende Pathogenelimination, Infektionsausbreitung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Herabgesetzte zytotoxische Aktivität von NK-Zellen und T-CD8-Zellen</li> <li>- Hoher CD4/CD8-Quotient</li> <li>- Mehr naive als Gedächtnis-T-Zellen</li> <li>- Th 2-wendige Immunitätslage („proallergisches“ Zytokinmuster)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verzögerte oder verminderte Bildung spezifischer Antikörper (vorwiegend IgM), aber auch sekretorischer IgA</li> <li>→ fehlende Schleimhautprotektion</li> <li>- Kaum Gedächtnis- und Plasmazellen</li> <li>- Geringe Antikörpervielfalt</li> <li>→ schwache Antigenaffinität, schlechte Opsonierung von Pathogenen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Granulozytopenie nach Präeklampsie der Mutter</li> <li>- Granulozytopenie im Verlauf einer Infektion durch nicht ausreichende Knochenmarkreserve</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verminderte Bildung von Interleukinen und Interferonen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verminderte Verformbarkeit/ Migration/ Adhärenz von Phagozyten</li> <li>→ reduzierte Phagozytosefähigkeit und Pathogenprozessierung</li> <li>→ geringere Stimulation des adaptiven Immunsystems</li> </ul>	

Der Surfactant-Mangel [die Synthese des Surfactant beginnt intrauterin erst ab der 24.Schwangerschaftswoche (SSW)] und die noch fehlende anatomische Ausdifferenzierung der Lunge bei sehr unreifen Frühgeborenen (<28.SSW) bedingt eine Lungenunreife und gegebenenfalls ein Atemnotsyndrom nach der Geburt.

Trotz der heute möglichen Substitution von Surfactant kann das Atemnotsyndrom bei unzureichendem Ansprechen zu einer protrahierten invasiven Beatmung des Kindes führen und dadurch das Risiko einer nosokomialen Pneumonie erhöhen (SIMON et al., 2011; SMULDERS et al., 2013; WEBER, 2016).

Weiterhin fehlt den Frühgeborenen durch das niedrige Gestationsalter (GA) der sogenannte „Nestschutz“ durch die Mutter (maternale Leihimmunität).

Darunter versteht man maternale Immunglobuline der Klasse IgG, die intrauterin mit Hilfe von Fc-Rezeptoren über einen aktiven diaplazentaren Transportmechanismus etwa ab der 18. Schwangerschaftswoche von der Mutter auf das Kind übertragen werden. Dieser aktive Prozess führt beim Kind nicht nur zu einem passiven Schutz vor Infektionen, sondern auch zu einer aktiven Immunantwort (JORCH, HÜBLER, 2010; KRINKO, 2007, 2013b). Somit ist bei Frühgeborenen sowohl der Nestschutz unvollständig als auch die eigene Antikörperproduktion quantitativ wie qualitativ stark beeinträchtigt (JORCH, HÜBLER, 2010).

Die Krankenhausverweildauer ist umso länger, je unreifer das Kind ist. Der Zeitpunkt der Entlassung liegt bei vielen Kindern etwa 3 Wochen vor bis 3 Wochen nach dem errechneten Geburtstermin. Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g kann dieser Aufenthalt im Median durchaus 90 Tage und mehr betragen (FAUST et al., 2011).

Bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen kommt es im Laufe des Intensivaufenthaltes in 14-20% zu einer sogenannten *Late-onset Sepsis (LOS)*. Die erhöhte Sepsishäufigkeit innerhalb dieser Patientengruppe trägt signifikant zur peri- und postnatalen Morbidität und Mortalität bei (VERSTRAETE et al., 2016; ZIEGLER, SCHÄFER, 2015). Eine Besonderheit dieser Patienten ist, dass sie, wenn sie die Phase der intensivmedizinischen Behandlung überleben, ihr gesamtes Leben noch vor sich haben. Frühgeborene, die eine LOS durchmachen, haben danach eine deutlich ungünstigere neurologische Entwicklungsprognose mit möglicher Beeinträchtigung der geistigen Entwicklung und psychomotorischer sowie mentaler Retardierung (ADAMS-CHAPMAN, 2012). Die Infektion und die damit assoziierte Entzündungsreaktion tragen zur Entwicklung weiterer Langzeitfolgen, wie beispielsweise zur Entstehung einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) bei.

### 2.2.2. Klinisch-epidemiologische Aspekte

Zu den exogenen Risikofaktoren zählt der durch die intensivmedizinische Betreuung erforderliche Einsatz von speziellen Medizinprodukten, sogenannten **Devices**, deren Verwendung mit einem erhöhten Risiko für NI verbunden ist. Hierzu zählen beispielsweise:

- intravaskulärer Katheter: wie Nabelvenen- (NVK) oder Nabelarterienkatheter (NAK), periphervenös angelegte zentrale Einschwemmkatheter (PICC), konventionelle zentrale Venenkatheter (ZVK)
- maschinelle Beatmung des Frühgeborenen über einen Trachealtubus
- Harnableitung über einen Harnwegsverweilkatheter (HWK)
- Magensonde und Sondenernährung (BERTHELOT et al., 2001)

Zentrale Venenkatheter (NVK, PICC, ZVK) werden unter anderem dazu genutzt die Frühgeborenen parenteral zu ernähren, solange sie noch weniger als 120 ml/kg/Tag Muttermilch oder Formulanahrung oral aufnehmen können. Meist ist bei Frühgeborenen aufgrund verschiedenster Ursachen erst 10-14 Tage nach der Geburt eine ausreichende enterale Ernährung mit Muttermilch oder Formulanahrung möglich. Die Unreife des Gastrointestinaltraktes und gegebenenfalls vorhandene angeborene Fehlbildungen des Darms beim Neonaten erhöhen das Risiko einer *Nekrotisierenden Enterokolitis* (NEC), v.a. wenn die enterale Nahrungszufuhr zu schnell gesteigert wird. Daher empfiehlt die *Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)* eine vollständige oder partielle parenterale Ernährung für alle Frühgeborenen <35 SSW (JOCHUM et al., 2014).

Bei Kindern mit angeborenen Fehlbildungen ist mitunter während der Intensivtherapie eine Operation erforderlich, wodurch ein zusätzliches Risiko für postoperative Wundinfektionen entsteht (VERSTRAETE et al., 2016).

Eine undifferenzierte Betrachtung dieser Risiken könnte zu dem Schluss führen, dass ein vermehrter „prophylaktischer“ Einsatz von Antibiotika in den ersten Lebenswochen in Hinblick auf die Vermeidung intensivmedizinischer Komplikationen von Nutzen sei. Inzwischen belegen mehrere retrospektive Kohorten Studien (CANTEY et al., 2017) ein erhöhtes Risiko für NI durch Bakterien und *Candida spp.* bei Kindern, die unmittelbar nach der Geburt (V.a. EOS) über mehr als 5 Tage Antibiotika erhalten haben.

Interessanterweise gilt diese negative Assoziation nach den Ergebnissen einer Kanadischen Studie (TING et al., 2016) auch dann, wenn die Kinder zwar Antibiotika erhielten, jedoch weder eine Blutkultur-positive LOS noch eine NEC hatten. Werden Frühgeborene nach der Geburt beatmet und antibiotisch behandelt, ist eine Behandlungsdauer >48 h mit dem Risiko der Entstehung einer BPD und dem Nachweis von resistenten Erregern im Trachealsekret assoziiert (NOVITSKY et al., 2015).

Unzureichende Standards oder die nicht angemessene Umsetzung vorhandener Präventionsbündel im Hygienemanagement können das Risiko von NI erhöhen (BELTEMPO et al., 2017; HENSEL et al., 2017; KRINKO, 2007), z.B.:

- mangelnde Compliance bei der hygienischen Händedesinfektion (medizinisches Personal und Eltern),
- zu niedriger Pflegeschlüssel (mehr als 2 Patienten pro Schwester und Schicht)
- ungünstige baulich-funktionelle Gegebenheiten (zu wenig Platz für über die Basishygiene hinausgehende Barrieremaßnahmen) (HÄRTEL et al., 2012b).

Dies kann zur vermehrten nosokomialen Übertragung von Infektionserregern und zur Entstehung von Ausbrüchen beitragen.

Tabelle 4 gibt zusammenfassend nochmals einen Überblick über mögliche Ursachen nosokomialer Infektion beim Neugeborenen:

Tabelle 4: Übersicht Risikofaktoren der neonatalen Infektion (GORTNER et al., 2018)

mütterlich-geburtshilfliche	kindliche	erregerbedingte
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amnioninfektionssyndrom</li> <li>• Fieber sub partu</li> <li>• Vorzeitiger Blasensprung</li> <li>• vorzeitige Wehen</li> <li>• protrahierte Geburt</li> <li>• grünes Fruchtwasser</li> <li>• mütterliche Infektionen: Sepsis (z.B. Listerien)</li> <li>• Harnwegsinfektionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unreife</li> <li>• Atemnotsyndrom</li> <li>• Beatmung</li> <li>• parenterale Ernährung</li> <li>• intravasale Katheter</li> <li>• Mangel humoraler Antikörper</li> <li>• Wunden der Haut, Defekte der Schleimhaut</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapselpolysaccharide</li> <li>• Oberflächenproteine</li> <li>• Adhäsine</li> <li>• Neuraminidase</li> <li>• Endotoxin</li> <li>• extrazelluläre Toxine</li> <li>• Fähigkeit zur Induktion von Entzündungsmediatoren wie TNF<math>\alpha</math>, IL-1, IL-6 etc.</li> </ul>

### 2.3. Zusammenhänge zwischen der bakteriellen Besiedlung von Frühgeborenen und nachfolgenden nosokomialen Infektionen

In der KRINKO-Empfehlung von 2007 wurde kein generelles mikrobiologisches Screening empfohlen. Die Neubewertung dieser Empfehlung erfolgte 2012 laut KRINKO basierend auf einer Reihe bis dahin publizierter Studien, „die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der gastrointestinalen Besiedlung von Frühgeborenen mit spezifischen Infektionserregern und dem später in der Blutkultur isolierten Erreger einer LOS [...] zeigten“ (GRAHAM et al., 2007; SMITH et al., 2010; ZIEGLER, SCHÄFER, 2015). Bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen ist eine Kolonisation als Voraussetzung einer später möglicherweise auftretenden Infektion zu bewerten. Ebenso erfolgte mit der Neubewertung auch die „Erweiterung des Kolonisationsscreenings auf Bakterienspezies ohne spezielle Resistenzen, die aber mit einer besonderen Pathogenität, einem erhöhten Risiko nosokomialer Infektionsausbrüche oder mit Konsequenzen für die antibiotische Therapie [...] [vergesellschaftet] sind“ (ZIEGLER, SCHÄFER, 2015).

Nach den zuvor dargestellten Zusammenhängen kann ein Kolonisationsscreening bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen auch eine individualmedizinische Dimension haben: Im Falle des Auftretens einer LOS kann es für das Frühgeborene lebensrettend sein, wenn die in den ersten 24-48 Stunden empirisch<sup>2</sup> begonnene Antibiotikatherapie gegen den Erreger der LOS wirksam ist.

Handelt es sich um einen MRE, dessen Nachweis zuvor bereits im Kolonisationsscreening erfolgte, kann das Wirkspektrum der empirischen Therapie ggf. auch auf diesen Erreger mit ausgerichtet werden. Gerade bei Infektionen durch MRGN ist die Wirksamkeit der initialen Antibiotikatherapie wichtig für die Prognose (KENT et al., 2016; KERMORVANT-DUCHEMIN et al., 2008; NOUR et al., 2017; TSAI et al., 2014a).

Andererseits gibt es die Sorge, dass die Ergebnisse des Kolonisationsscreenings zu einem ungerechtfertigt häufigen Einsatz von Reserveantibiotika (wie z.B. von Meropenem) führen könnten (HÄRTEL et al., 2016; SCHEITHAUER, SIMON, 2015; ZIEGLER, SCHÄFER, 2015).

---

<sup>2</sup> bevor das Ergebnis der Blutkultur und weiterer Diagnostik vorliegt

In diesem Kontext ist es erforderlich, dass NICUs Kriterien für den Einsatz von Reserveantibiotika in einem internen Standard vereinbaren (SCHULMAN et al., 2015), dessen Einhaltung überprüfen und die Therapiedauer mit Reserveantibiotika begrenzen, wenn keine Infektion durch MRE nachgewiesen wird (CANTEY, 2016; CANTEY, MILSTONE, 2015; SIMON et al., 2018; TRIPATHI et al., 2012). Vor dem Hintergrund der erheblichen Ressourcen, die für ein wöchentliches Kolonisationsscreening erforderlich sind, bleibt von zentraler Bedeutung, „...ob durch die frühzeitige Erkennung der Besiedlung und durch zeitnah eingeleitete Maßnahmen, die über die Basishygiene hinausgehen, die Transmission auf andere Patienten und nachfolgend auch nosokomiale Infektionen verhindert werden können“ (ZIEGLER, SCHÄFER, 2015).

## 2.4. Bedeutung von multiresistenten Erregern in der NICU

### 2.4.1. Multiresistente grampositive Erreger (MRSA, KNS, VRE)

Unter den grampositiven Erregern sind *Methicillin-resistente Staphylokokken* die wichtigsten MRE in der neonatologischen Intensivmedizin. *Methicillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken* gehören zu den häufigsten Erregern bei Katheter-assoziierten Blutstrominfektionen (GEFFERS et al., 2014; MÜLLER et al., 2014; TROGER et al., 2014). Hierdurch kommt es zu einem vermehrten und oft nicht ausreichend kontrollierten Einsatz von Vancomycin (Glykopeptid-Antibiotikum; bakterizid gegen grampositive Erreger) bei Frühgeborenen (HOLZMANN-PAZGAL et al., 2015). Auch das vermehrte Auftreten von Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) in Blutkulturen kann auf einem Infektionsausbruch in der NICU beruhen (NEUMEISTER et al., 1995). Da es sich bei KNS jedoch um Kommensalen der normalen Hautflora handelt, wird einem solchen Nachweis häufig nicht weiter nachgegangen. MRSA wird ebenfalls häufig als Erreger von Ausbrüchen bei Frühgeborenen beschrieben (KRAUS-HAAS et al., 2015b). Da Frühgeborene mit LOS häufig sofort empirisch mit Vancomycin behandelt werden, ist nicht abschließend zu beurteilen, ob die Methicillin-Resistenz bei *S. aureus* die Prognose bei LOS verschlechtert (COHEN-WOLKOWIEZ et al., 2007; ERICSON et al., 2015a). Bei den U.S.-amerikanischen Studien zu diesem Thema ist außerdem zu bedenken, dass dort auch bei Ausbrüchen in NICUs community acquired (ca)MRSA, die i.d.R. nicht aus der Krankenhausflora stammen, eine zunehmende Rolle spielen. Diese caMRSA bilden häufig zusätzliche Virulenzfaktoren, wie z.B. das Pantone-Valentine-Leukozidin (PVL) (KRINKO, 2014). Das PVL ist ein porenbildendes Toxin, mit dessen Hilfe der Erreger Granulozyten und Makrophagen abtöten kann und dadurch den zur Staphylokokkenabwehr benötigten Teil der Immunfunktion erheblich beeinträchtigt.

caMRSA-Stämme mit PVL verursachen komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen und bei Frühgeborenen auch invasive Infektionen (Sepsis, Osteomyelitis) (KRAUS-HAAS et al., 2015b).

caMRSA als Erreger nosokomialer Infektionen ist in NICUs in Deutschland eine Rarität. Interessanterweise fokussieren aktuelle Präventionsstudien aus den USA nicht auf MRSA, sondern auf *S. aureus* (unabhängig von der Methicillin-Resistenz) als wichtigen Erreger nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen (POPOOLA et al., 2016; SAIMAN, 2016). Auch in Deutschland ist dieses Konzept in einer 2016 veröffentlichten Studie aufgegriffen worden. Diese kam zum Ergebnis, dass bei erhöhter Prävalenz fakultativ pathogener Erreger gezielte Hygienemaßnahmen zur Reduktion von Kolonisationsraten und bei Methicillin-sensiblen *S. aureus* auch zur Reduktion von Infektionsraten führen können (LINDNER et al., 2016).

#### 2.4.2. Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)

Die KRINKO Einteilung der Multiresistenz bei gramnegativen Infektionserregern bzw. Bakterienspezies (KRINKO, 2011) erfolgt nicht Bezug nehmend auf bestimmte Resistenzmechanismen oder –gene der jeweiligen Erreger, sondern anhand der *in vitro* Empfindlichkeit des Isolats gegen bestimmte Antibiotikagruppen. Dabei handelt es sich um vier Antibiotikagruppen, die zur empirischen Therapie schwerer MRGN-Infektionen bei Erwachsenen eingesetzt werden:

- Piperacillin (als auch gegen *P. aeruginosa* wirksames Breitspektrum-Penicillin)
- Cephalosporine der Gruppe III oder IV (Ceftazidim, Cefotaxim, Cefepim)
- Fluorchinolone (Leitsubstanz Ciprofloxacin)
- Carbapeneme (Leitsubstanzen Meropenem und Imipenem/Cilastatin)

Zeigt ein Isolat Resistenzen gegen drei der vier genannten Antibiotikagruppen, so wird es als 3 MRGN, bei Resistenz gegen alle vier als 4 MRGN bezeichnet.

Die Anwendbarkeit dieser Definition von MRGN in der Neonatologie und Pädiatrie ist begrenzt, da Fluorchinolone (Ciprofloxacin) nicht zur empirischen Therapie bei Kindern in Frage kommen (keine Zulassung aufgrund toxischer Wirkung auf den unreifen Gelenkknorpel).

Auch unterscheidet sich die Bewertung von Resistenzprofilen aus klinisch-therapeutischer Sicht, weshalb von der KRINKO im Rahmen der ergänzenden Empfehlung zum Kolonisationsscreening bei Frühgeborenen die zusätzliche Kategorie der „2MRGN NeoPäd“ eingeführt wurde (KRINKO, 2013b).

Die in der Neonatologie am häufigsten nachgewiesenen gramnegativen Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (ROBERT KOCH-INSTITUT, 2013b) zählen zu dieser Gruppe der „2MRGN NeoPäd“ (früher auch als Extended-spectrum Betalaktamase- (ESBL) Bildner bezeichnet) (HAASE et al., 2014; KRINKO, 2013b; LINDNER et al., 2016; PATEL et al., 2017; ZIEGLER, SCHÄFER, 2015). Von der KRINKO wird bei Nachweis von 2MRGN NeoPäd auf NICUs eine Isolierung am Behandlungsplatz empfohlen. Eine Einzelzimmerunterbringung ist nur dann erforderlich, wenn die baulich-funktionellen Gegebenheiten einen Mindestabstand von 2 m zwischen den Inkubatoren nicht zulassen (KRINKO, 2013b). Dieser Argumentation hat sich die DGPI in einer Stellungnahme zum Vorgehen bei Nachweis von MRGN bei Kindern angeschlossen (DGPI, 2014).

Bei erwachsenen Patienten hat der Nachweis von 2MRGN NeoPäd keine krankenhaushygienischen Konsequenzen, die über die Basishygiene hinausgehen (KRINKO, 2012b). Allerdings ist die Diskussion hierüber noch nicht abgeschlossen (TSCHUDIN-SUTTER et al., 2017).

## 2.5. Nosokomiale Übertragungen und Ausbrüche bei Frühgeborenen

Der Begriff Infektionsausbruch ist im Infektionsschutzgesetz (IfSG) definiert. Dort heißt es dazu unter „Meldepflichtige Krankheiten und Krankheitserreger“ in § 6 Abs.3 „...**zwei oder mehr nosokomialen Infektionen (...), bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird**“ (AMMON, 2007).

Nach einer anhand von NEO-KISS Daten durchgeführten Kalkulation von Schwab et al. ereignen sich in Deutschland jährlich zwischen 26 und 61 nosokomiale Ausbrüche in NICUs (SCHWAB et al., 2014). Eine zunehmende Rolle spielen dabei MRGN (KRAUS-HAAS et al., 2015a).

Ausbrüche nosokomialer Infektionen in NICUs können für die Patienten, ihre Familien und das Behandlungsteam erhebliche unerwünschte Konsequenzen haben. Kommt es dabei infolge bakterieller Infektionen zu Todesfällen unter diesen besonders vulnerablen Patienten, erregen diese Ausbrüche zudem ein großes mediales Interesse (HÄRTEL et al., 2016). Die Öffentlichkeit interpretiert solche Ereignisse meist undifferenziert als Konsequenz von Behandlungsfehlern (GASTMEIER, 2014; HÄRTEL et al., 2016; SCHWAB et al., 2014).

Nosokomiale Infektionsausbrüche können die vorübergehende oder sogar endgültige Schließung der NICU zur Folge haben (HANSEN et al., 2007; KRAUS-HAAS et al., 2015a; ROBERT KOCH-INSTITUT, 2013a; TUFFS, 2011, 2012).

Die genaue Aufarbeitung eines Ausbruchs auf der Suche nach der tatsächlichen Quelle des Erregers ist ein außerordentlich komplexes Unterfangen, das in weniger als der Hälfte aller Ausbrüche zu einem eindeutigen Ergebnis führt (BHAQDI et al., 2012; KRAUS-HAAS et al., 2015a; ROBERT KOCH-INSTITUT, 2013a; STAPLETON et al., 2016). Das Ausbruchsmanagement bedarf einer strukturierten Organisation der Interventionsmaßnahmen sowie einer sehr engen interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Neonatologen<sup>3</sup>, Mikrobiologen und Krankenhaushygienikern der betroffenen Klinik (MANZONI et al., 2013).

Ausbrüche auf NICUs und deren Management unterscheiden sich von denen auf Intensivstationen für erwachsene Patienten (ICU), v.a. in Hinblick auf den höheren Anteil von Gefäßkatheter-assoziierten Blutstrominfektionen und das unterschiedliche Erregerspektrum (GASTMEIER et al., 2007). Die Eindämmung eines Ausbruchs kann zu einer erheblichen Steigerung der Arbeitsbelastung auf Station und im ungünstigsten Fall wie zuvor beschrieben auch zu deren vorübergehender oder endgültiger Schließung führen (KRAUS-HAAS et al., 2015a; TUFFS, 2011, 2012).

Bei der Interpretation der Ergebnisse des Kolonisationsscreenings ist es erforderlich, zwischen vermehrten nosokomialen Übertragungen und Ausbrüchen zu unterscheiden (KRINKO, 2013b). Der v.a. nosokomiale Übertragung kann krankenhaushygienische Interventionen nach sich ziehen, bevor es zu einem Ausbruch kommt. Der Begriff „Übertragungsausbruch“ (*Colonization Outbreak*) ist in diesem Zusammenhang irreführend (SCHULZ-STUBNER et al., 2015).

---

<sup>3</sup> Bei allen entsprechenden Bezeichnungen sind immer beide Geschlechter gemeint.

## Zusammenstellung verschiedener Aspekte des Kolonisationscreenings

### **Individualmedizinische Aspekte**

- Die Besiedlung mit einem MRE (Kolonisation) und mit bestimmten Erregern ohne Multiresistenz (wie z.B. *P. aeruginosa* oder *S. marcescens*) (REICHERT et al., 2016) ist möglicherweise ein Risikofaktor für die nachfolgende Infektion.
- Im Falle einer Infektion kann aufgrund des Resistenzprofils des resistenten Erregers die initial empirisch kalkulierte Antibiotikatherapie unwirksam (inadäquat) sein.
- Initial inadäquat antibiotisch behandelte Patienten haben bei schweren systemischen Infektionen ein signifikant erhöhtes Risiko für einen komplizierten oder sogar für einen tödlichen Verlauf.

### **Aspekt Antibiotikaverbrauch**

- Die empirische Therapie bei bekanntermaßen mit MRGN-besiedelten Patienten kann den Verbrauch von Reserveantibiotika erhöhen. Dies gilt insbesondere für mit 2MRGN NeoPäd besiedelte Patienten und Carbapeneme (z.B. Meropenem), da Fluorchinolone nicht in der empirischen Therapie der LOS bei Neugeborenen eingesetzt werden.
- Auch die gezielte Therapie bei klinischem Nachweis von MRGN (z.B. in der Blutkultur) verschärft den Selektionsdruck (*„squeezing the balloon“*) (PETERSON, 2005).

### **Aspekte der Infektionskontrolle/ der Infektionsepidemiologie**

- MRE-kolonisierte oder -infizierte Patienten sind ein oft monatelang bestehendes ‚Reservoir‘ für die nosokomiale Übertragung von MRE.
- Mit einem MRE-kolonisierten Patienten im gleichen Zimmer behandelt zu werden erhöht das Übertragungsrisiko.
- Bei ‚MRE-positiven‘ Patienten kommen ggf. zusätzlich zur Basishygiene spezielle Barrieremaßnahmen zum Einsatz, was jedoch zur Steigerung von Personalbedarf und Kosten führt.
- Im Falle vermehrter nosokomialer MRE-Übertragungen droht ein Infektionsausbruch mit mannigfachen negativen Konsequenzen für die Patienten, ihre Familien, das Behandlungsteam und die Klinik.

## 2.6. Zubereitung von komplexen Mischinfusionen zur parenteralen Verabreichung

Die Rekonstitution und Zubereitung von Parenteralia auf der NICU muss unter aseptischen Kautelen erfolgen und darf nur von entsprechend geschultem Personal nach einem definierten Hygienestandard durchgeführt werden (AUSTIN, ELIA, 2013; AUSTIN et al., 2015; COUNCIL OF EUROPE, 2016). Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung erhöhen das Risiko von Blutstrominfektionen bei Frühgeborenen, insbesondere wenn sie Lipide (AUSTIN et al., 2016) enthalten. Eine gemeinsame Arbeitsgruppe der KRINKO mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) hat empfohlen, komplexe Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung nicht auf der NICU; sondern unter Reinraumbedingungen in der Apotheke herzustellen (ARBEITSGRUPPE KRINKO-BFARM-RKI, 2016). Hierzu gibt es auch detaillierte Hinweise in der aktuellen Empfehlung „Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen bei Früh- und Neugeborenen“ der KRINKO (KRINKO, 2018).

## 2.7. Blutkulturdiagnostik und Lumbalpunktion bei Frühgeborenen mit Infektionsverdacht

Vor Beginn einer antibiotischen Behandlung bei V.a. EOS oder LOS soll eine periphervenöse Blutkultur abgenommen werden. Allerdings bleibt diese auch bei klinisch und laborchemischem Vorliegen einer Sepsis oft negativ (JORCH, HÜBLER, 2010). Ein unter Neonatologen, pädiatrischen Infektiologen und in der Fachliteratur intensiv diskutierter Aspekt ist die Frage des Mindestvolumens der Blutentnahme für die Blutkultur beim Neugeborenen<sup>4</sup> (ISAACMAN et al., 1996; LANCASTER et al., 2015)- und ob und wann zusätzlich zur aeroben auch eine anaerobe Blutkulturflasche erforderlich ist (DIEN BARD, MCELVANIA TEKIPPE, 2016; MESSBARGER, NEEMANN, 2017; SHOJI et al., 2013; YAACOBI et al., 2015). Ein wichtiges Problem dabei ist das geringe Blutvolumen, das beim Neugeborenen etwa 100 ml/kg Körpergewicht beträgt. Bei einem Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 500 g sind dies absolut 50 ml. Diagnostische Blutentnahmen sollen daher gut begründet sein und es soll nur so viel Blut wie unbedingt nötig abgenommen werden.

---

<sup>4</sup> Spezielle Kulturflaschen für die aerobe Blutkultur bei Kindern unter 10 kg können mit 1-3 ml Blut befüllt werden. Entsprechende Spezialflaschen für die anaerobe Blutkultur gibt es nicht.

Die KRINKO äußerte sich im informellen Anhang 1 zur Empfehlung „Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen“ zur Blutkulturdiagnostik und empfahl nach Durchsicht der verfügbaren Studien und Beratung in einer Expertengruppe ein Mindestvolumen von 1 ml (in speziellen Blutkulturflaschen für die aerobe Blutkultur bei Kindern unter 10 kg) (KRINKO, 2017). Dies entspricht auch der Empfehlung in der aktuellen KRINKO Schrift „Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen bei Früh- und Neugeborenen“ (KRINKO, 2018). Dort heißt es im Kapitel 2.2.:

*„Zur Erhöhung der Sensitivität der Blutkulturdiagnostik sollte auch bei Frühgeborenen das Mindestvolumen des für die Blutkultur abgenommenen Blutes wenn möglich 1 ml betragen; es sollten spezielle pädiatrische Blutkulturflaschen angewendet werden, die mit 1-3 ml Blut befüllt werden können (Kat. II).*

*Die Abnahme einer zusätzlichen anaeroben Blutkultur verbessert die Sensitivität der Blutkulturdiagnostik und sollte nach individualmedizinischer klinischer Abwägung erfolgen (z.B. in Abhängigkeit vom wahrscheinlichen Infektionsfokus) (Kat. II). Diese Einschränkung gilt aufgrund des geringen Blutvolumens sehr unreifer Frühgeborener und weil bisher keine speziellen Blutkulturflaschen für die Anzucht von anaeroben Bakterien aus sehr kleinen Blutvolumina (1 ml) zur Verfügung stehen.“*

Die klinischen Zeichen der Meningitis sind bei Früh- und Neugeborenen so unspezifisch, dass die Meningitis ohne Lumbalpunktion oft nicht sicher auszuschließen ist. Neugeborene mit Blutstrominfektion (Nachweis eines Infektionserregers in der Blutkultur, ausgenommen KNS) haben ein höheres Risiko als ältere Kinder im Verlauf eine Meningitis zu entwickeln (KU et al., 2015; PATEL et al., 2017). Umgekehrt kann bei Neugeborenen mit Meningitis in 30% die Blutkultur steril sein (STOLL et al., 2004). Bei Nachweis bestimmter Erreger in der Blutkultur sind sekundäre Meningitiden häufiger (SMITH et al., 2006) und oft mit erheblichen kurz- und langfristigen Komplikationen vergesellschaftet, falls das Kind diese schwere Infektion überlebt (BERGER et al., 2002).

In diesem Zusammenhang werden häufiger gramnegative Infektionserreger, wie z.B. *S. marcescens* und *Enterobacter spp.* genannt. Eine in Fachkreisen ebenfalls intensiv diskutierte Frage ist, ob und wann bei einem Neugeborenen mit Infektionsverdacht eine Lumbalpunktion unbedingt indiziert ist. Selbstverständlich darf die Lumbalpunktion das Kind nicht zusätzlich gefährden (z.B. bei instabilem Kreislauf, Hirnblutung, Gerinnungsstörung, Thrombozytopenie).

## 2.8. Empirische Antibiotikatherapie der Early- und der Late-onset Sepsis

International ist Penicillin G oder Ampicillin plus Gentamicin immer noch die am häufigsten verordnete Antibiotikatherapie der EOS (LUTSAR et al., 2014; POLIN, 2012). Problematische Erreger bei der EOS können Ampicillin-resistente *E. coli* sein, v.a. wenn die Mutter aufgrund eines Amnioninfektionssyndroms (AIS) bereits vor der Geburt über mehrere Tage mit Ampicillin IV behandelt wurde. Insofern ist auch hier die Frage wichtig, wie häufig Ampicillin-resistente *E. coli* in der eigenen Patientenpopulation bei der EOS vorkommen. Auch Vaginalabstriche der Mutter liefern wichtige Hinweise (bei AIS und bei vaginal entbundenen Kindern) (CANTEY, MILSTONE, 2015; MÜLLER et al., 2014; SCHULMAN et al., 2015). Bei präpartaler antibiotischer Vorbehandlung der Mutter kann eine Behandlung wie bei der LOS erwogen werden. Die empirische Initialtherapie sollte sich so eng wie möglich am Resistenzspektrum auf Station bzw. der örtlichen Schwangeren über die letzten Jahre orientieren (DGPI et al., 2018). Cephalosporine der Gruppe III werden trotz des Risikos Ampicillin-resistenter *E. coli* von den meisten Neonatologen in der Therapie der EOS gemieden, sofern nicht ganz auf Gentamicin als Kombinationspartner zum Ampicillin verzichtet wird. Das Regime der Antibiotikatherapie der EOS nimmt Einfluss auf die nachfolgende Besiedelung des Neugeborenen mit entsprechenden Konsequenzen für nachfolgende NI. In einer bereits 2000 publizierten kontrollierten Studie von de Man et al. (DE MAN et al., 2000) war das Risiko einer nachfolgenden Besiedelung mit antibiotikaresistenten gramnegativen Erregern um den Faktor 18 erhöht, wenn die Neugeborenen nicht mit Penicillin plus Tobramycin, sondern mit Ampicillin plus Cefotaxim behandelt wurden. *Enterobacter cloacae* war das am häufigsten nachgewiesene Bakterium in der „Amoxicillin-Cefotaxim“ Gruppe, während in der Penicillin-Tobramycin Gruppe v.a. *E. coli* nachgewiesen wurde. In einigen Registerstudien ist der Einsatz von Cephalosporinen der Gruppe III langfristig mit einem höheren Risiko für NI und NEC sowie mit einem höheren Risiko für Candida-Infektionen assoziiert (CANTEY, 2016; CLARK et al., 2006; TRIPATHI et al., 2012).

Die DGPI gibt in der aktuellsten Auflage des Handbuchs „Infektionen bei Kindern und Jugendlichen“ (7. Auflage 2018; Thieme Verlag Stuttgart) (DGPI et al., 2018) folgende Hinweise für die Therapie der neonatalen Infektion in den ersten drei bis fünf Lebensstagen (EOS):

- Grundsätzlich sollte der Beginn der Antibiotikatherapie sofort nach Abnahme der Blutkultur(en) erfolgen.
- Zur initialen Standardtherapie zunächst die Kombination eines Aminopenicillins (Ampicillin) oder eines Acylaminopenicillins mit einem Aminoglykosid.

- Bei Meningitis oder V.a. Meningitis wird Ampicillin oder Piperacillin in entsprechender Dosierung plus Cefotaxim empfohlen, eventuell kann zusätzlich ein Aminoglykosid kombiniert werden (DGPI et al., 2018).

Sollte die initiale Therapie versagen, muss an einige Besonderheiten gedacht werden:

- Bei Anaerobierinfektion oder NEC mit fortgeschrittenem Stadium : Anwendung von Meropenem/Imipenem-Cilastatin (*off-label use*<sup>5</sup>, siehe auch S.22) oder Kombination der oben genannten Antibiotika mit Metronidazol
- Bei zuvor gewählter Initialtherapie mit Ampicillin plus Aminoglykosid zusätzlich Cephalosporin der Gruppe III (Cefotaxim oder Ceftazidim wegen der Ampicillin-Resistenz von *E. coli*)-Bei V.a. MRE (ESBL-Keim) sollte zusätzlich ein Carbapenem eingesetzt werden.
- Differentialdiagnostisch ist eine konnatale Virusinfektion (Cytomegalovirus, Herpes simplex Virus, Parechoviren, usw.) oder eine systemische Candidose zu berücksichtigen (DGPI et al., 2018).

Da systemische Infektionen bei Frühgeborenen foudroyant verlaufen können (KERMORVANT-DUCHEMIN et al., 2008; TSAI et al., 2014a) und sich in einem solchen Fall der klinische Zustand des Kindes innerhalb von wenigen Stunden dramatisch verschlechtern kann (CANTEY, MILSTONE, 2015), ist bei begründetem Infektionsverdacht der sofortige Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie indiziert. I.d.R. haben NICUs einen internen Standard mit welchen Antibiotika die Behandlung der LOS im Regelfall erfolgt. Aufgrund des zu erwartenden Erregerspektrums (cave: lokale Epidemiologie, Erreger und Resistenzstatistik) sollten die verabreichten Antibiotika sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative Erreger wirksam sein. In U.S. amerikanischen Kliniken wird nach der Empfehlung von Fachgesellschaften bei der LOS Gentamicin mit Flucloxacillin (bzw. Oxacillin) oder Vancomycin kombiniert.

Die ausschließliche Behandlung einer LOS durch einen gramnegativen Erreger mit Gentamicin erscheint vielen Neonatologen und pädiatrischen Infektiologen bei diesem Regime jedoch zu schmal, so dass in Deutschland häufiger ein Breitspektrum-Betalaktam mit einem Betalaktamase Inhibitor (z.B. Ampicillin plus Sulbactam oder Piperacillin plus Tazobactam) mit Vancomycin kombiniert wird. Auch Cephalosporine der Gruppe III (z.B. Cefotaxim oder Ceftazidim) kommen bei der Therapie der LOS zum Einsatz (CANTEY, MILSTONE, 2015).

---

<sup>5</sup> Zulassungsüberschreitender Gebrauch bei fehlender Alternative

Zur Therapie der LOS gibt das DGPI Handbuch (7. Auflage 2018, Thieme Verlag, Stuttgart) (DGPI et al., 2018) folgende Hinweise:

- Grundsätzlich ist „bei der Auswahl der kalkulierten antibiotischen Initialtherapie das abteilungsspezifische Erregerspektrum und Resistenzprofil zu berücksichtigen“.
- Als erste Präferenz: Piperacillin-Tazobactam/ Ampicillin-Sulbactam oder Amoxicillin-Clavulansäure in Kombination mit einem Aminoglykosid
- An zweiter Stelle steht bei V.a. eine Katheter assoziierte Sepsis die Kombinationstherapie aus oben genannten Antibiotika plus zusätzlich Vancomycin/Teicoplanin.
- Als dritte Präferenz (bei septischem Schock) wird Meropenem in Verbindung mit Vancomycin/Teicoplanin empfohlen. Da Meropenem derzeit keine Zulassung für Säuglinge <drei Monaten hat, wird es im „off-label use“<sup>6</sup> angewandt, weshalb die vorherige Aufklärung der Eltern essentiell ist.
- Eine Alternative zu Meropenem stellt das Carbapenem Cilastatin dar. Cilastatin ist jedoch bei Meningitis kontraindiziert (erhöhtes Risiko zerebraler Krampfanfälle).
- Bei bekanntem Erreger und noch ausstehender Resistenztestung stellt die DGPI folgende Übersicht zur initialen Therapie zur Verfügung:

---

<sup>6</sup> Zulassungsüberschreitender Gebrauch bei fehlender Alternative

Tabelle 5: Empfohlene Antibiotika je nach Erreger gemäß DGPI (DGPI et al., 2018)

Erreger	Antibiotika
<i>KNS</i>	Vancomycin
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin-Tazobactam oder Meropenem+ Tobramycin/Amikacin
<i>Enterobacter spp.</i>	Meropenem/Imipenem oder Cefepim + Aminoglykosid
<i>E. coli, Klebsiella spp., Serratia marcescens, Proteus mirabilis,</i>	Piperacillin-Tazobactam+ Aminoglykosid
<i>Haemophilus influenzae, Pneumokokken</i>	Cefotaxim
V.a. MRGN <i>ESBL-bildende Enterobacteriaceae</i>	Meropenem/Imipenem + Aminoglykosid
A-und B-Streptokokken	Penicillin G/Ampicillin + Aminoglykosid
<i>S. aureus</i>	Cefuroxim/Cefazolin/Flucloxacillin + Aminoglykosid
Enterokokken	Ampicillin+ Aminoglykosid bei Nachweis von <i>Enterococcus faecium</i> Vancomycin oder Teicoplanin
<i>B. fragilis</i> und andere Anaerobier	Ampicillin-Sulbactam, Piperacillin-Tazobactam
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin+ Aminoglykosid

## 2.9. Fragestellung

In dieser Dissertationsschrift wird eine Umfrage ausgewertet, zu der alle deutschen neonatologischen Intensivstationen (NICUs) der Level 1 und 2 eingeladen waren. Diese Umfrage wurde mit dem Ziel durchgeführt, fundierte und repräsentative Daten zu folgenden Fragen zu erheben:

- Wie erfolgt die praktische Umsetzung des von der KRINKO seit 2012 empfohlenen Kolonisationsscreenings bei Frühgeborenen?
- Welche Konsequenzen werden in individualmedizinischer und in krankenhaushygienischer Hinsicht aus den Ergebnissen des Kolonisationsscreenings gezogen?
- Sind die strukturell-organisatorischen und die baulich-funktionellen Gegebenheiten der NICU geeignet für eine konsequente Umsetzung von Isolierungsmaßnahmen?
- Welches Schema ist vor Ort etabliert zur empirischen Antibiotikatherapie der EOS und der LOS?
- Wie erfolgt die Blutkulturdiagnostik (Mindestmenge, Notwendigkeit einer anaeroben Blutkultur) und welchen Stellenwert hat nach Einschätzung der teilnehmenden Neonatologen die Lumbalpunktion bei Patienten mit LOS und Nachweis eines Erregers in der Blutkultur?
- Wie erfolgt das Drug Monitoring bei Gentamicin und Vancomycin?
- Wo werden komplexe Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung zubereitet (auf der Station oder in der Klinikapotheke)?

Von weiterführendem Interesse war, ob es signifikante Unterschiede zwischen universitären und nicht-universitären Kliniken bzw. unterschiedlich großen neonatologischen Zentren (bemessen an Anzahl der Aufnahmen an VLBW-Frühgeborenen pro Jahr) gibt.

### 3. Material und Methodik

#### 3.1. Fragebogen

Die in dieser Dissertation ausgewerteten Daten stammen aus einem Internet-basierten Survey (Survey Monkey™; San Mateo, USA), der NICUs Level 1 und 2 im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 01.06.2017 zur elektronischen Beantwortung zugestellt wurde. Die Einladung zur Teilnahme erfolgte über den E-Mail Verteiler der DGPI und über den E-Mail Verteiler des NEO-KISS Erfassungsmoduls am Nationalen Referenzzentrum für die Surveillance nosokomialer Infektionen (Charité, Berlin, Frau Prof. Dr. Geffers). Insgesamt wurden 231 NICUs kontaktiert und zur Teilnahme eingeladen.

Konzipiert wurde dieser Survey (siehe Anhang 1) von Prof. Dr. med. Arne Simon, dem Leiter der Arbeitsgruppe „*Neonatologische Intensivmedizin*“ der KRINKO beim Robert Koch-Institut, Berlin. Der Entwurf des Surveys wurde mit einer Expertengruppe aus Neonatologen und pädiatrischen Infektiologen abgestimmt (siehe Danksagung).

Der Fragebogen bestand aus 28 Frageeinheiten, wobei bei der Beantwortung Mehrfachnennungen sowie Freitexte zulässig waren.

Die Anmeldung der teilnehmenden Ärzte und Ärztinnen erfolgte mit Angabe der vollständigen Kontaktdaten. Diese Daten wurden strikt vertraulich behandelt und waren ausschließlich dem wissenschaftlichen Fachpersonal zugänglich, das den Survey durchführte. Die Auswertung und Zusammenstellung der Ergebnisse erfolgte anonymisiert, wodurch ein Rückschluss auf einzelne Zentren und deren Angaben ausgeschlossen ist.

Da der Survey keine patientenindividuellen Daten enthält, die teilnehmenden Neonatologinnen und Neonatologen mit der Teilnahme ihr Einverständnis zur Datenspeicherung und Analyse gegeben haben und die Präsentation der Ergebnisse anonymisiert erfolgt, wurde kein Ethikvotum benötigt.

Strukturdaten, die zu Beginn des Surveys erfragt wurden, betrafen

- die Anzahl der Behandlungsplätze der NICU
- die Zahl der Aufnahmen im Jahre 2015
- die Zahl der Aufnahmen von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g in 2015 (Very low birth weight; VLBW) und die Art des Krankenhauses (Universitätsklinik, akademisches Lehrkrankenhaus, regionale Kinderklinik).

Die zu beantwortenden Fragen zur Evaluation der KRINKO Empfehlung fokussierten auf folgende Themengebiete:

- Vor Ort etabliertes Schema der empirischen Antibiotikatherapie der EOS und der LOS
- Blutkulturdiagnostik (Mindestmenge, Notwendigkeit einer anaeroben Blutkultur)
- Stellenwert der Lumbalpunktion bei Patienten mit LOS und Nachweis eines Erregers in der Blutkultur
- Drug Monitoring (Gentamicin und Vancomycin)
- Zubereitung komplexer Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung (auf der Station oder in der Klinikapotheke)
- Praktische Aspekte der Durchführung des Kolonisationsscreenings (z.B. Art der Beprobung, Zielkeime, Intervall zwischen den Untersuchungen)
- Verfügbarkeit der Resultate des Kolonisationsscreenings sowie von Erreger- und Resistenzstatistiken bezogen auf klinische Isolate
- mit dem Hygienefachpersonal vereinbarte Maßnahmen der Barrierepflege, die über die Basishygiene (KRINKO, 2007) hinausgehen
- Durchführbarkeit solcher zusätzlichen Maßnahmen, insbesondere in Hinblick auf die vorhandenen räumlichen Gegebenheiten

### 3.2. Datenbereinigung, Auswertung des Surveys

Doppelt angelegte oder unvollständig beantwortete Datensätze wurden ausgeschlossen. Als unvollständig wurden Datensätze angesehen, bei denen mehr als die Hälfte der Fragen unbeantwortet waren. Insgesamt waren 101 Fragebögen im Survey Monkey™ angelegt; in die abschließende Auswertung und Statistik gingen nach der Datenbereinigung 80 Datensätze ein.

Nicht berücksichtigt wurden 21 Datensätze:

- zehn aufgrund unvollständiger Bearbeitung (bei fünf waren lediglich die Kontaktdaten ausgefüllt, bei den restlichen nur die Kontaktdaten plus eine weitere Frage )
- von elf Kliniken wurden die Datensätze doppelt eingereicht, davon sechs Mal vom gleichen Arzt und fünf Mal von unterschiedlichen Ärzten.

Aus den bereinigten Daten ergab sich anschließend eine kumulative Summary of Findings-Tabelle im Microsoft Excel™-Format.

So erfolgte beispielsweise eine Gruppierung der teilnehmenden Zentren:

- gemäß den Angaben zum untersuchten Erregerspektrum, das im Kolonisationsscreening regelhaft untersucht wird.
- nach der Anzahl der jährlichen Aufnahmen an VLBW-Frühgeborenen
  - Gruppe 1:  $\leq 30$  Aufnahmen
  - Gruppe 2:  $> 30$  und  $< 50$  Aufnahmen
  - Gruppe 3:  $\geq 50$  Aufnahmen
- nach Regionen in Nord/Ost/Süd/West, um mögliche regionale Unterschiede je nach Klinikstandort feststellen zu können.

### 3.3. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Programms SPSS (Version 24 IBM SPSS Statistics; Campuslizenz Medizinische Fakultät Homburg/ Saar). Zunächst erfolgte die deskriptive Häufigkeitsanalyse und tabellarische Auswertung der jeweiligen Fallzahlen. Anschließend wurden Kreuztabellen erstellt, die der weiteren Auswertung hinsichtlich der interessierenden Hypothesen und Fragestellungen dienen.

Von zentralem Interesse waren dabei die Fragestellungen, ob es Unterschiede in der Praxis des Kolonisationsscreenings und in Hinblick auf die anderen abgefragten Items gibt:

- zwischen universitären und nicht-universitären Kliniken
- in Abhängigkeit von der Anzahl der jährlichen Aufnahmen an VLBW-Frühgeborenen (Maß für die Größe des neonatologischen Zentrums)

Die festgelegte Nullhypothese  $H_0$  lautete: „ Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied“, während die Arbeitshypothese  $H_1$  einen statistisch signifikanten Unterschied annahm.

Da es sich bei den erhobenen Daten um qualitative nominalskalierte Daten handelt und ein Vergleich zweier unverbundener Gruppen erfolgte, wurde zur Fragestellung bezüglich Unterschieden der Chi – Quadrat - Vierfeldertest angewandt. Bei einem Erwartungswert von einer Fallzahl  $< 5$  wurde zusätzlich der Exakte Test nach Fisher eingesetzt, da dieser keine Voraussetzungen an den Stichprobenumfang stellt.

In allen Auswertungen wurde ein p-Wert  $< 0.05$  als statistisch signifikant betrachtet. Damit betrug das Signifikanzniveau  $\alpha$  und somit die Irrtumswahrscheinlichkeit, fälschlicherweise die Nullhypothese  $H_0$  beizubehalten, 5%.

Bei allen Ergebnissen mit einem p-Wert  $> 0.05$  wurde die Alternativhypothese abgelehnt. Die Diagrammerstellung erfolgte sowohl mithilfe von IBM SPSS Statistics als auch mit Microsoft Excel.

Die statistischen Auswertungen wurden mit Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes abgestimmt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Deskriptive Ergebnisse

Nach Datenbereinigung (siehe Abschnitt 3.2) wurden 80 Datensätze in die Analyse miteinbezogen.

#### 4.1.1. Strukturdaten

Dabei ergaben sich nach der Einteilung in universitäre und nicht-universitäre Kliniken folgende in der weiteren Analyse verwendete Fallzahlen:

- Gruppe universitäre Klinik: n= 27
- Gruppe nicht-universitäre Klinik: n=53 (beinhaltet Akademische Lehrkrankenhäuser sowie regionale Kinderkliniken)

Tabelle 6: Deskriptive Häufigkeit: „Art der Klinik“

Art der Klinik					
Universitäre Klinik		Nicht-universitäre Klinik		Gesamt	
Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
27	34	53	66	80	100%

Nach der im Statistikeil beschriebenen Einteilung der neonatologischen Zentren anhand der Anzahl der Aufnahmen unter 1500 Gramm pro Jahr (2015) in drei Gruppen (Gruppe 1:  $\leq 30$  Aufnahmen/ Jahr; Gruppe 2:  $> 30$  und  $\leq 50$  Aufnahmen/Jahr; Gruppe 3:  $>50$  Aufnahmen/Jahr), ergab sich folgende, in Tabelle 3 dargestellte absolute und relative Verteilung (fehlende Angabe n= 1 Datensatz):

Tabelle 7: Deskriptive Häufigkeit: „Größe Zentrum“

Anzahl der Aufnahmen <1500 Gramm (sog. VLBWI)							
< 30		> 30 und $\leq 50$		> 50		Gesamt	
Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
6	8	24	30	49	62	79	100%

Die Anzahl der Aufnahmen an Frühgeborenen unter 1500 Gramm Geburtsgewicht wurde als Parameter zur Bemessung der Größe eines neonatologischen Zentrums eingesetzt (es wurde ein positiver linearer Zusammenhang angenommen).

Die mittlere Zahl der Behandlungsplätze der am Survey beteiligten NICUs lag bei 16,9; die Anzahl der Behandlungsplätze in den NICUs der teilnehmenden Kliniken verteilten sich des Weiteren wie folgt (n=80):

- n= 10 (13%) verfügen über  $\leq 10$  Behandlungsplätze;
- n= 55 (69%) verfügen über  $>10$  und  $\leq 20$  Behandlungsplätze;
- n= 15 (19%) verfügen über  $> 20$  Behandlungsplätze.

Die mittlere Anzahl der stationären Aufnahmen (2015, alle, nicht nur bezogen auf Kinder mit einem GG  $< 1500$  g) aller teilnehmenden NICU lag bei 425,9; ansonsten wurden drei Gruppen unterschieden (fehlende Angaben: n=7 Datensätze):

- $\leq 300$  : n= 26 (36%)
- $> 300$  und  $\leq 500$ : n= 27 (37%)
- $> 500$ : n = 20 (27%)

#### 4.1.2. empirische Antibiotikatherapie EOS und LOS

Um einen Überblick über das deutschlandweit angewandte Antibiotikaregime bei Behandlung von EOS und LOS zu erhalten, wurde die Fragestellung nach der jeweiligen empirischen Antibiotikatherapie in den Survey aufgenommen.

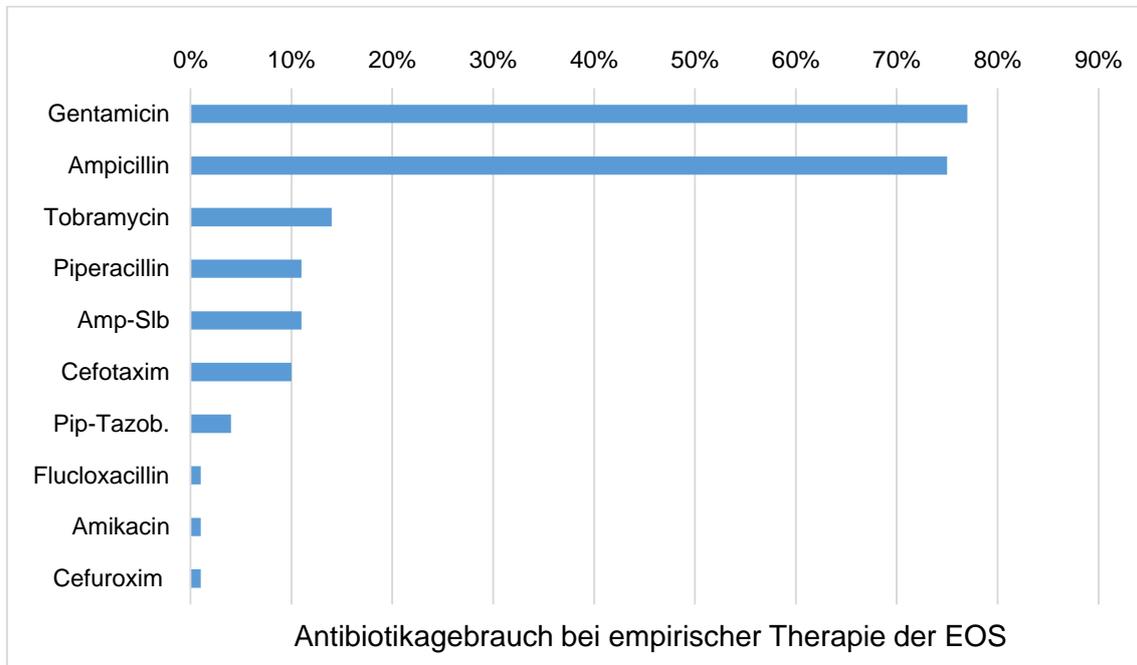


Abbildung 1: Antibiotikaregime bei empirischer Therapie der EOS

*Amp.-Slb.* = Ampicillin-Sulbactam; *Pip.-Tazob.* = Piperacillin-Tazobactam

Abbildung 1 zeigt die Zahl der Kliniken, die das jeweilige Antibiotikum zur empirischen Therapie der LOS einsetzen. Bei der Beantwortung waren Mehrfachnennungen möglich (n=79). Aus den Angaben ergibt sich, dass i.d.R. eine Kombinationstherapie eingesetzt wird. In 89% (n=70) besteht diese aus der Kombination eines  $\beta$ -Laktam Antibiotikums mit einem Aminoglykosid (vorwiegend Gentamicin).

Bei der empirischen Therapie der LOS favorisieren die teilnehmenden Zentren hingegen breit wirksame Antibiotika wie Piperacillin oder Cephalosporine der Gruppe III sowie Reserveantibiotika (Glykopeptide, Carbapeneme).

Daraus folgt Abbildung 2:

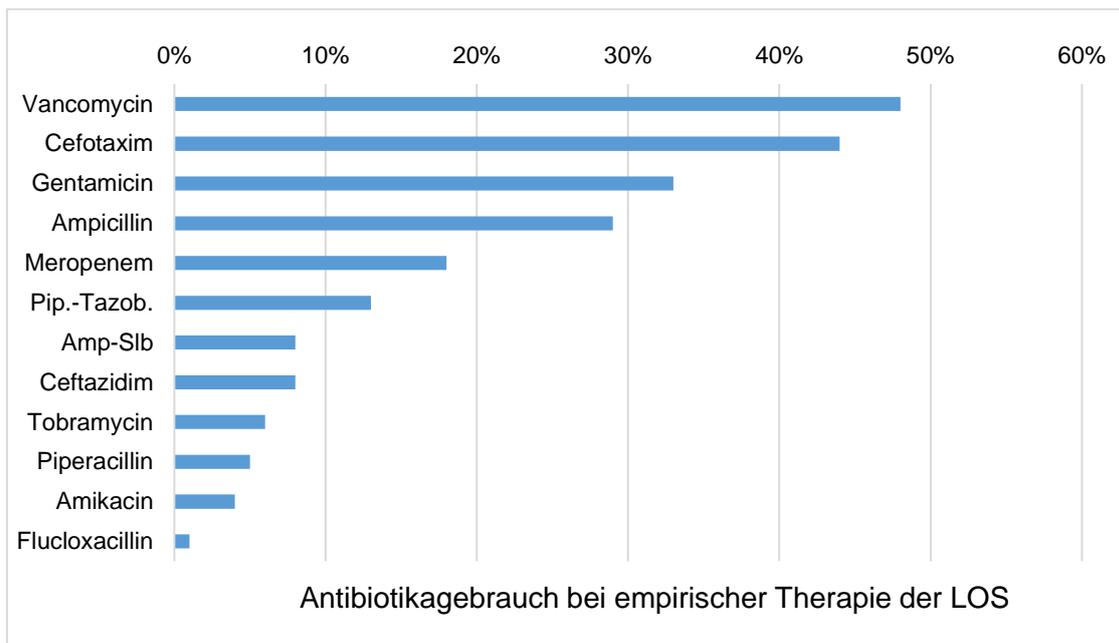


Abbildung 2: Antibiotikaregime bei empirischer Therapie der LOS

Amp.-Slb. = Ampicillin-Sulbactam; Pip.-Tazob. = Piperacillin-Tazobactam

Als das am häufigsten verwendete Antibiotikum (n=35; 44%) wurde Cefotaxim (Cephalosporin Gruppe IIIa) genannt.

Glykopeptid-Antibiotika wie Vancomycin und Teicoplanin kommen bei der empirischen Therapie der LOS in 48% (n=38) der teilnehmenden NICUs zum Einsatz.

94% der Teilnehmer gaben an, dass eine vorbekannte Kolonisation bei der Auswahl der kalkulierten Antibiotikatherapie der LOS berücksichtigt wurde. 4% (n=3) entscheiden darüber individuell, lediglich zwei NICUs berücksichtigen eine vorbestehende Besiedlung des Frühgeborenen nicht bei der kalkulierten Antibiotikatherapie einer LOS.

### 4.1.3. Blutkulturdiagnostik

Derzeit gibt es keinen allgemein akzeptierten Standard zu Blutvolumen und Art der Blutkultur (aerob ± anaerob) bei der EOS und der LOS.

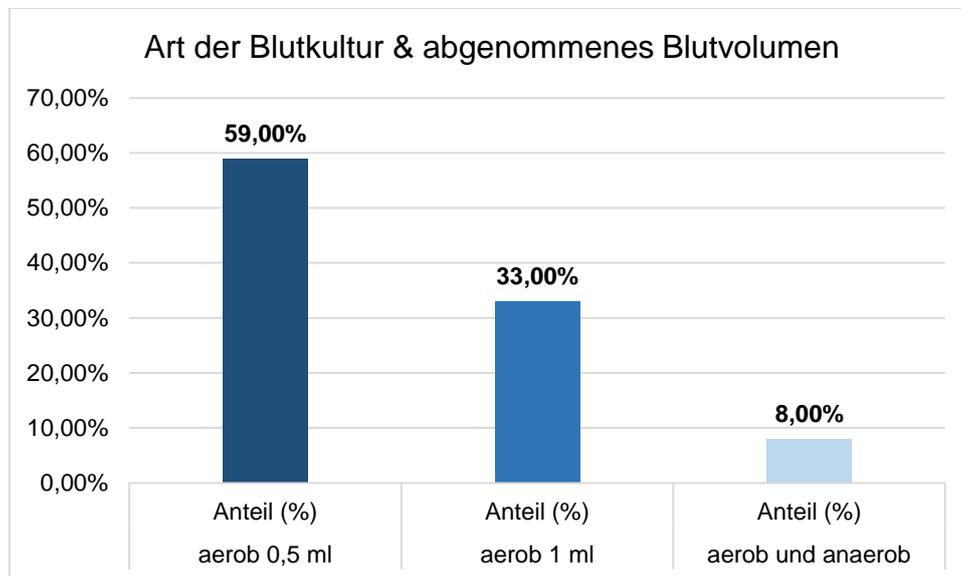


Abbildung 3: Mindestmenge und Art der Blutkultur

Von allen teilnehmenden NICUs streben 33 % (n=26) ein Volumen von 1 ml für die Blutkultur an, was den Vorgaben in der aktuellen KRINKO Empfehlung „Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen bei Früh- und Neugeborenen“ entspricht (KRINKO, 2018) (siehe Punkt 2.7.). Nur 8% (n=6) der NICUs legen sowohl eine aerobe als auch eine anaerobe Blutkultur an (fehlende Angabe: n=2).

Weiterhin wurde nach der Einschätzung zur Bedeutung der Abnahme einer anaeroben Blutkultur bei V.a. LOS gefragt. Die Abnahme einer anaeroben Blutkultur sehen 24 % (n=19) der Teilnehmer als obligat, die Hälfte (53 %; n=41) hingegen nur bei spezieller Indikation, beispielsweise bei V.a. NEC, als erforderlich an (n = 78; fehlende Angabe: n=2). Weitere 23 % (n=18) sehen grundsätzlich keine Notwendigkeit für die Abnahme einer anaeroben Blutkultur bei V.a. LOS.

Tabelle 8: Deskriptive Häufigkeit: „Einschätzung zur Notwendigkeit einer anaeroben Blutkultur“

Notwendigkeit anaerobe Blutkultur LOS							
Immer erforderlich		Nicht erforderlich		Nur bei spez. Indikation erforderlich		Gesamt	
Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
19	24	18	23	41	53		100 %

#### 4.1.4. Lumbalpunktion

Weiterhin wurde nach dem Stellenwert einer Lumbalpunktion bei Patienten mit LOS und positiver Blutkultur gefragt. Verschiedene Studien, wie beispielsweise Stoll et al. aus dem Jahre 2004 (STOLL et al., 2004), sehen eine Lumbalpunktion als zwingend notwendig, da auch bei negativer Blutkultur in 30% der Fälle eine Meningitis vorliegen kann. Die Fragestellung bezog sich auf Patienten, bei denen initial bei Infektionsverdacht keine Lumbalpunktion erfolgt ist. Von der Frage ausgenommen waren Patienten mit Nachweis von KNS, da hier ohne Fremdmaterialien (Rickham Reservoir, VP-Shunt) und vorausgegangene neurochirurgische Eingriffe nur sehr selten eine Meningitis vorkommt. Insgesamt wurde die Frage 77-Mal beantwortet (fehlende Angaben n=3).

Etwa zwei Drittel der Neonatologen (n=50, 65%) halten eine Lumbalpunktion in dieser Behandlungssituation nur bei begründetem Meningitisverdacht für indiziert; 30% (n=23) sehen diese als zwingend erforderlich an. Die restlichen 5% (n=4) führen die LP nur bei Nachweis spezieller Erreger in der Blutkultur durch.

Tabelle 9: Deskriptive Häufigkeit : „Stellenwert einer Lumbalpunktion bei Patienten mit LOS“

Lumbalpunktion bei Meningitisverdacht							
Immer erforderlich		Bei begründetem Meningitisverdacht erforderlich		Nur bei bestimmten Erregern erforderlich		Gesamt	
Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
23	30	50	65	4	5	77	100%

#### 4.1.5. Drug Monitoring

Eine weitere Fragestellung war, ob bei der Anwendung von Gentamicin und Vancomycin Spiegelkontrollen durchgeführt und welche Talspiegel dabei angestrebt werden. Die Frage beantworteten 79 der 80 Teilnehmer. Vierundsiebzig Zentren (94%) führen ein Drug Monitoring durch, wenn Gentamicin eingesetzt wird, drei Zentren (4%) eine Spiegelbestimmung nur bei bestimmter Befundkonstellation und in zwei Zentren erfolgt bei Gentamicin-Gabe kein Drug Monitoring.

Insgesamt lagen 73 Datensätzen (fehlende Angaben n=7) zur Frage nach der Höhe des akzeptierten Gentamicin-Talspiegels vor. Demnach streben 60% (n=44) der Zentren einen Spiegel < 2mg/l und 40% (n=29) einen Talspiegel < 1 mg/l an.

Für Vancomycin ergaben sich bei gleicher Fragestellung folgende Angaben:

- 77 Teilnehmer beantworteten die Frage (fehlende Angaben n=3)- Davon führen n=74 (96%) ein Drug Monitoring bei Anwendung von Vancomycin durch.
- In drei Zentren (4%) wird kein Vancomycin Drug Monitoring durchgeführt.

Wie bei Gentamicin wurde die Frage nach der Höhe des tolerierten Medikamentenspiegels von 73 Teilnehmenden beantwortet (n=7 fehlende Datensätze):

- 58 Zentren (79%) streben einen Vancomycin-Talspiegel von 5-10 mg/l;
- Zehn (14%) einen Spiegel von 10-20 mg/l;
- fünf (7%) einen Spiegel kleiner 5 mg/l an.

#### 4.1.6. Zubereitung komplexer Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung

Basierend auf dem Hintergrund der besonderen Gegebenheiten bei Frühgeborenen hinsichtlich parenteraler Ernährung wurde die Frage nach dem Herstellungsort komplexer Mischinfusionen in den Survey mitaufgenommen:

Tabelle 10: Deskriptive Häufigkeit: „Zubereitung komplexer Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung“

Herstellungsort parenteraler Mischinfusionen							
In der Apotheke		Auf Station von PTA		Auf Station vom Pflegepersonal		Gesamt	
Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
59	75	3	4	17	21	79	100 %

Drei Viertel aller NICUs stellen- wie von der KRINKO empfohlen (KRINKO, 2018)- komplexe Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung (planbare Verordnung) unter Reinraumbedingungen in der Apotheke her.

#### 4.1.7. Kolonisationsscreening

Den Angaben der ausgewerteten Fragebögen zufolge führen 100% (79 Datensätze, n=1 fehlende Angabe) der befragten Zentren ein von der KRINKO angeratenes Kolonisationsscreening durch; 87% (n=69) davon wöchentlich und 9% (n=7) zweimal pro Woche.

Eine Klinik gab an, zusätzlich bereits bei Aufnahme des Patienten einen Abstrich zu machen. Lediglich in zwei NICUs wird Trachealsekret bei beatmeten Kindern zweimal pro Woche auf Erreger untersucht.

Tabelle 11: Deskriptive Häufigkeit: „Häufigkeit Durchführung Kolonisationsscreening“

Häufigkeit Durchführung Kolonisationsscreening									
Wöchentlich		2x/Woche		Wöchentlich+ bei Aufnahme		Wöchentlich; Trachealsekret 2x/ Woche		Gesamt	
Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
69	87	7	9	1	1	2	3	79	100%

In Anlehnung an die KRINKO Empfehlung von 2013 wurde im Survey auch danach gefragt, welche Erreger routinemäßig Bestandteil des Kolonisationsscreenings sind.

Tabelle 12: Routinemäßig erfasste Erreger des Kolonisationsscreenings

Erfasste Erreger Kolonisationsscreening	
<i>2MRGN NeoPäd</i>	99%
<i>3 und 4MRGN</i>	37%
<i>MRSA</i>	94%
<i>VRE</i>	75%
<i>MSSA</i>	77%
<i>Klebsiella spp.</i>	89%
<i>Enterobacter spp.</i>	89%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	90%
<i>S. marcescens</i>	89%
<i>P. aeruginosa</i>	90%

Die in diesem Kontext relevanten Bakterien besiedeln meist den Nasopharynx (Abstrich Nasenvorhof, Rachenabstrich) oder den Gastrointestinaltrakt (Analabstrich). Daher wurde in den Survey auch die Frage aufgenommen, welche Abstriche bzw. Proben im Rahmen des Kolonisationsscreenings entnommen werden. 94 % (n=74) der Kliniken senden einen Abstrich aus dem Anal-/Rektalabstrich zur mikrobiologischen Diagnostik ein und 86 % (n=68) einen Rachenabstrich. 70 % (n=55) der Zentren untersuchen zudem das Trachealsekret bei beatmeten Kindern. Eine Stuhlprobe wird von 8% (n=6) der NICUs entnommen. Lediglich 33% (n=26) führen einen Abstrich des Nasenvorhofes durch (Zielbakterium: *S. aureus* und MRSA).

Um ein angemessenes und effizientes Hygiene- und Infektionsmanagement zu etablieren, ist v.a. die gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Neonatologen und Hygienefachpersonal essentiell.

Damit in Zusammenhang steht auch die in der KRINKO Empfehlung angeratene regelmäßige Übermittlung eines strukturierten Ergebnisberichtes zum Kolonisationsscreening. Hierzu wurde im Survey abgefragt, wie häufig die Übermittlung eines solchen Berichtes aus dem Labor erfolgt und ob die behandelnden Ärzte direkten Zugriff auf die zurückliegenden Laborergebnisse und Berichte haben. So sollte vom Labor ein Ergebnisbericht zur Verfügung gestellt werden, der neben den aktuellen Befunden der zurzeit stationären Patienten auch eine kumulative Übersicht über den längeren zeitlichen Verlauf gibt. Lokale Erreger und Resistenzstatistiken spielen eine wesentliche Rolle bei der Wahl des empirischen Antibiotikaregimes (DGPI et al., 2018). Es ergaben sich folgende Auswertungen:

In nahezu zwei Drittel der NICUs (57%, n=45) erfolgt die Übermittlung eines strukturierten Ergebnisberichtes über die Resultate des Kolonisationsscreenings wöchentlich, 20% (n=16) der NICUs erhalten einen solchen Bericht lediglich einmal pro Monat.

Tabelle 13: Deskriptive Häufigkeit: „Häufigkeit strukturierter Ergebnisbericht“

Häufigkeit strukturierter Ergebnisbericht		
	Anzahl	Anteil (%)
Wöchentlich	45	57
Zweiwöchentlich	1	1
Monatlich	16	20
Jährlich	4	5
Vierteljährlich	2	3
Nie	3	4
Ohne Zeitangabe	8	10
Gesamt	79	100

Bezüglich der Informierung des Hygienefachpersonals über die Resultate des Screenings ergab sich folgende Datenauswertung:

Tabelle 14: Wird das Hygienefachpersonal über die Ergebnisse des Kolonisationscreenings informiert?

Informierung Hygienefachpersonal über Screeningergebnisse					
Ja immer		Ja bei besonderem Anlass		Gesamt	
Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
72	91	7	9	79	100%

Somit ist das Hygienefachpersonal in 9 von 10 NICUs über das aktuelle Ergebnis des Kolonisationscreenings informiert (fehlende Angaben n=1).

In 87% der Zentren (n=69) haben die zuständigen Neonatologen unbegrenzten Zugriff auf vorherige Ergebnisberichte; in weiteren 6 Zentren (8%) ist der Zugriff nur über einen definierten Zeitraum möglich. Lediglich in 4 Zentren (5%) ist es den behandelnden Ärzten nicht möglich, Einblick in zurückliegende Resultate zu erhalten.

Tabelle 15: „Deskriptive Häufigkeit: „Zugriffsmöglichkeit der Neonatologen auf zurückliegende Berichtsergebnisse“

Zugriffsmöglichkeit der Neonatologen auf Berichtsergebnisse							
Ja unbegrenzt		Ja über definierten Zeitraum		Nein		Gesamt	
Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
69	87	6	8	4	5	79	100%

#### 4.1.8. Bauliche Voraussetzungen

Bereits 2007 veröffentlichte die KRINKO Anhaltspunkte zu den baulich-funktionellen Voraussetzungen für NICUs aus der Perspektive der Prävention von NI (KRINKO, 2013b). Die KRINKO Empfehlung sieht für Neugeborene, die mit 2MRGN NeoPäd besiedelt sind, eine Kontaktisolierung am Behandlungsplatz vor, insofern zwischen den Inkubatoren ein Abstand von mindestens 2 Meter eingehalten werden kann. Für Neugeborene, die mit 3MRGN oder 4MRGN oder mit MRSA kolonisiert sind, wird eine Einzelzimmerisolierung oder Kohortierung empfohlen. Die Frage nach der Durchführbarkeit der empfohlenen Kontaktisolierung mit einem Mindestabstand von 2 Meter zwischen den einzelnen Inkubatoren ergab folgende Antworten (fehlende Angaben n=1):

- 77% (n=61) halten eine Kontaktisolierung am Behandlungsplatz für aufwendig, aber durchführbar;
- hingegen sehen 23% (n=18) darin eine erhebliche Belastung.

Die Frage nach der Möglichkeit einer Einzelzimmerisolierung auf der NICU wurde wie folgt beantwortet (fehlende Angaben n=1):

- für 47% (n=37) ist die Einzelzimmerisolierung aufwendig, aber durchführbar;
- für 44% (n=35) stellt sie eine erhebliche Belastung dar;
- 9% (n=7) sehen eine Isolierung im Einzelzimmer unter den vor Ort gegebenen Umständen als nicht durchführbar an.

Die Frage, ob die baulich-funktionellen Gegebenheiten der eigenen NICU für die von der KRINKO vorgegebenen Isolierungsmaßnahmen geeignet sei, wurden wie folgt beantwortet (fehlende Angaben n=4):

- 57 % (n=43) beurteilen die gegebenen baulichen Rahmenbedingungen als geeignet;
- 43 % (n=33) hingegen sehen sie als ungeeignet an.

#### 4.1.9. Empfohlene Hygienemaßnahmen

In ihrer Empfehlung von 2013 gab die KRINKO orientierende Hinweise zu Maßnahmen, die über die Basishygiene hinausgehen und bei den jeweiligen Erregern aufgegriffen werden sollten, um eine nosokomiale Transmission der Pathogene möglichst einzudämmen. So wird bei Besiedlung des Kindes mit 2MRGN NeoPäd eine Kohortierung empfohlen, bei Kolonisation mit MRSA, 3 oder 4MRGN sowie VRE eine Einzelzimmerisolierung. Daneben sollten bei etwaiger Besiedlung immer Schutzkittel und Einmalhandschuhe im Kontakt mit dem Kind getragen werden, bei Besiedlung mit MRSA und 3 und 4MRGN zusätzlich ein Mundnasenschutz.

Daran anknüpfend wurde im Survey zum einen nach den baulich-funktionellen und organisatorischen Voraussetzungen gefragt, zum anderen nach denjenigen Maßnahmen, die in der jeweiligen NICU Bestandteil einer Kontaktisolierung am Behandlungsplatz sind, wobei im Fragebogen keine weitere Spezifizierung je nach nachgewiesenem Erreger vorgenommen wurde. Daraus ergab sich folgende Tabelle (n=1 fehlende Angaben):

Tabelle 16: Deskriptive Häufigkeit: „Maßnahmen einer Kontaktisolierung am Behandlungsplatz“

Kontaktisolierung am Behandlungsplatz							
Schutzbereich um Behandlungsplatz		Schutzkittel mit Bündchen		Mund-Nasen-Schutz		Intensivierte Desinfektion	
Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
61	77	76	96	57	72	67	85

#### 4.1.10. Elternuntersuchung

Im Rahmen des Surveys wurde abgefragt, ob bei Besiedlung des Kindes mit MRE auch eine Untersuchung der Eltern durchgeführt wird, da diese eine mögliche Quelle der Transmission auf das Frühgeborene darstellen (DENKEL et al., 2014; KRAUS-HAAS et al., 2015b; LAUX et al., 2013).

Es wurde unterschieden zwischen dem Screening der Eltern bei Nachweis von MRSA oder von MRGN.

- An 55 NICUs (70%) werden die Eltern MRSA-kolonisierter oder -infizierter Kinder untersucht, 21% (n=16) NICUs führen keine solche Untersuchung durch;
- 9% (n=7) der NICUs führen eine solche Untersuchung nur unter bestimmten Umständen durch (z.B. vor geplanten Operationen) oder bieten den Eltern das Screening an, ohne es Ihnen nahezulegen.

Davon unterscheidet sich das Vorgehen bei Nachweis von MRGN (fehlende Angaben n=2):

- Hier führen lediglich 30% (n=23) der NICUs stets eine Untersuchung der Eltern durch; 45% (n=35) hingegen keine
- In 25% (n= 20) der NICUs wird ein MRGN Screening bei den Eltern nur unter bestimmten Voraussetzungen durchgeführt:
  - bei einem Ausbruchsgeschehen;
  - als peri-/ pränatales Screening der Mutter (Vaginalabstrich);
  - bei Zwillingsgeburten;
  - nur auf Wunsch der Eltern.

#### 4.2. Statistische Auswertungen

Das weiterführende Interesse bei der statistischen Auswertung lag darin, ob es signifikante Unterschiede zwischen universitären und nicht-universitären Kliniken bzw. unterschiedlich großen neonatologischen Zentren (bemessen an Anzahl der Aufnahmen an VLBW-Frühgeborenen pro Jahr) hinsichtlich der im Survey abgefragten Items gibt. Des Weiteren wurde statistisch ermittelt, ob mögliche Unterschiede in der Handhabung des Screenings, im Antibiotikaregime etc. regional variieren und somit mit der geografischen Lage der Klinik zusammenhängen („alte“ versus „neue“ Bundesländer).

Die folgende Tabelle zeigt eine kumulierte Übersicht über die Ergebnisse der Statistikuntersuchung. Neben der jeweiligen Fragestellung, die mittels des Exakten Tests nach Fisher überprüft wurde, ist darin der ermittelte p-Wert abzulesen, anhand dessen die Entscheidung gefällt wird, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied gibt. Eine ausführlichere Vorlage der statistischen Erhebungen ist jederzeit auf Anfrage möglich.

Es ergaben sich keine statistischen Unterschiede hinsichtlich der Zentrumsgröße oder der Art der Klinik und dem angewandten Antibiotikaregime, weder bei der empirischen Therapie der EOS noch bei jener der LOS.

Aus den deskriptiven Ergebnissen wird deutlich, dass hinsichtlich der baulich-funktionellen Gegebenheiten in den NICUs erhebliche Defizite herrschen. Daher stellt sich die Frage, ob diese baulichen Mängel und die daraus resultierenden Einschränkungen bei der effizienten Umsetzung der empfohlenen Isolierungsmaßnahmen mit Klinikart oder Größe der NICU korrelieren. Die Auswertung ergab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied bei dieser Fragestellung.

In puncto Handhabung des Kolonisationsscreenings wurde statistisch der Fragestellung nachgegangen, ob das im Screening erfasste Erregerspektrum und die Art der Probenentnahme je nach Zentrumsgröße bzw. zwischen universitären und nicht-universitären Einrichtungen variieren. Auch hier ergab sich jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis. Ebenso wenig konnte festgestellt werden, dass die Häufigkeit der Durchführung des Screenings mit den Strukturparametern korreliert.

Auch die Häufigkeit eines mikrobiologischen Ergebnisberichtes, die Informierung des Fachpersonals über die Ergebnisse sowie die Zugriffsmöglichkeit auf zurückliegende Screeningresultate statistisch unabhängig von einer Klinikart oder -größe.

Die von den Befragten angegebene Adhärenz an empfohlene Hygienemaßnahmen der KRINKO wurde ebenso statistisch ausgewertet, gleichermaßen ohne die Feststellung eines statistisch signifikanten Unterschiedes.

Ebenso wenig ergaben sich statistisch signifikante Ungleichheiten bei der Durchführung eines Drug Monitorings oder der Höhe des tolerierten Talspiegels bei Gabe von Vancomycin oder Gentamicin.

Bei der Beschäftigung mit den deskriptiven Daten stellte sich darüber hinaus die Frage nach Unterschieden beim Blutkulturregime bei V.a. LOS oder bei der Beurteilung der Notwendigkeit einer anaeroben Blutkultur bei LOS bemessen an Anzahl der Aufnahmen <1500 g.

Auch diese Nullhypothesen konnten nach der statistischen Auswertung nicht widerlegt werden.

Die einzelnen abgefragten Parameter und Items wurden weiterführend dahingehend statistisch ausgewertet, ob regionale Unterschiede erkennbar sind. Auch in diesem Punkt ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, was die Schlussfolgerung nahe legt, dass statistisch gesehen hinsichtlich der Handhabe der KRINKO Empfehlungen der Standort einer Einrichtung keine Rolle spielt.

Einige wenige Auswertungen ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis (in der Tabelle rot markiert). Diese sollen im Folgenden kurz erläutert werden:

- Für die Anwendung von Tobramycin bei der empirischen Therapie der LOS ergab sich ein statistisch signifikanter Wert ( $p=0,018$ ) bemessen an der Zentrumsgröße. In Zentren mit  $\leq 30$  Aufnahmen an VLBWI wird statistisch öfter Tobramycin angewendet als in den beiden Vergleichsgruppen.
- Für Gentamicin bei der empirischen Therapie der EOS ergab sich ebenfalls ein p-Wert  $<0,05$  ( $p=0,046$ ), was auf einen Unterschied zwischen universitären und nicht-universitären Einrichtungen dahingehend schließen lässt, dass in nicht-universitären Kliniken das Aminoglykosid häufiger zum Einsatz kommt.
- Bei der LOS scheint den statistischen Auswertungen zufolge die Anwendung eines Cephalosporins der Gruppe III in Zusammenhang mit der Durchführung einer LP ( $p= 0,013$ ) zu stehen. Kliniken, die die Durchführung einer LP bei Meningitisverdacht im Rahmen einer LOS als „immer erforderlich“ ansehen, verwenden statistisch signifikant häufiger ein Cephalosporin der Gruppe III zur empirischen Therapie der LOS.

- Die Durchführung eines Screenings auf VRE variiert zwischen universitären und nicht-universitären Kliniken ( $p= 0,031$ ); in Unikliniken erfolgt den statistischen Auswertungen zufolge eine Untersuchung auf VRE-Besiedlung seltener.
- Die Entnahme eines Abstriches des Nasenvorhofes hängt den Auswertungen nach mit der Zentrumsgröße zusammen ( $p= 0,038$ ). In den Zentren  $\leq 30$  Aufnahmen von VLBWI und in den Zentren mit mehr als 50 aufgenommenen VLBWI erfolgt ein Abstrich des Nasenvorhofes seltener als in der Gruppe  $>30- \leq 50$ .
- Die Anwendung von Tobramycin und Piperacillin-Tazobactam bei der empirischen Therapie der EOS variiert je nach Region. Piperacillin-Tazobactam wird häufiger in Kliniken im Norden und Osten Deutschlands verwandt ( $p= 0,024$ ), während sich für Tobramycin eine statistisch signifikant höhere Anwendungsrate ( $p= 0,028$ ) im Süden ergab und die erwartete Häufigkeit im Norden unterschritten wird.
- Der Gebrauch von Piperacillin ergab für den Osten Deutschlands eine statistisch höhere Anwendungsrate ( $p=0,020$ ) als für die übrigen Regionen des Landes.
- Der Einsatz der Glykopeptid-Antibiotika Vancomycin und Teicoplanin ist ebenfalls regional unterschiedlich ( $p=0,004$ ), sie werden zur empirischen Therapie der LOS häufiger im Westen angewendet, in östlichen Kliniken hingegen seltener als statistisch erwartet.
- Die Einhaltung eines über den Inkubator hinausgehenden definierten Schutzbereiches im Rahmen der Kontaktisolierung am Behandlungsplatz ist ebenfalls unterschiedlich in den verschiedenen Regionen. Für den Süden Deutschlands ergaben sich statistisch signifikant höhere Werte ( $p= 0,041$ ) als für die anderen Teile, für den Westen des Landes hingegen niedrigere Raten.
- Auch die Durchführung einer LP bei V.a. LOS variiert zwischen den Teilen Deutschlands ( $p= 0,045$ ). In den südlichen Kliniken, die die Durchführung einer LP bei Meningitisverdacht/ V.a. LOS als „immer erforderlich“ ansehen, wird eine LP häufiger durchgeführt.
- Ein weiteres statistisch signifikantes Ergebnis ( $p= 0,005$ ) ergab sich bei der Höhe des tolerierten Gentamicin Talspiegels in den einzelnen Regionen. So liegt im Westen der akzeptierte Talspiegel bei  $< 2$  mg/l, wohingegen im Süden häufiger das Target für den Talspiegel mit  $< 1$  mg/l angegeben wurde.

Tabelle 17: Kumulierte tabellarische Darstellung der Ergebnisse der statistischen Auswertung.

Frage	Ergebnis	P-Wert		Test
Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Zentrumsgröße und dem angewandten Antibiotikaregime bei empirischer Therapie der EOS?	Die Nullhypothese wird beibehalten, statistisch ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang.	Ampicillin	0,921	Exakter Test nach Fisher
		Amp.Sulb.	1,000	
		Gentamicin	0,831	
		Cefotaxim	0,398	
		Piperacillin	0,864	
		Pip.-Tazob.	1,000	
		Tobramycin	0,885	
		Flucloxacillin	1,000	
Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Zentrumsgröße und dem angewandten Antibiotikaregime bei empirischer Therapie der LOS?	Die Nullhypothese wird beibehalten, statistisch ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang.	Ampicillin	0,578	Exakter Test nach Fisher
		Amp.Sulb.	0,495	
		Gentamicin	0,608	
		Cefotaxim	1,000	
		Ceftazidim	0,631	
		Piperacillin	0,354	
		Pip.-Tazob.	0,476	
		Meropenem	0,528	
		Vancomycin	1,000	
		Tobramycin	<b>0,018</b>	
Flucloxacillin	1,000			
Amikacin	1,000			

Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Art der Klinik und dem angewandten Antibiotikaregime bei empirischer Therapie der EOS?	Die Nullhypothese wird beibehalten, statistisch ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang.	Ampicillin	0,417	Exakter Test nach Fisher
		Amp.Sulb.	0,711	
		Gentamicin	<b>0,046</b>	
		Cefotaxim	0,114	
		Piperacillin	1,000	
		Pip.-Tazob.	0,547	
		Tobramycin	0,497	
		Flucloxacillin	0,342	
		Amikacin	0,342	
Cefuroxim	1,000			
Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Art der Klinik und dem angewandten Antibiotikaregime bei empirischer Therapie der LOS?	Die Nullhypothese wird beibehalten, statistisch ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang.	Ampicillin	1,000	Exakter Test nach Fisher
		Amp.Sulb.	0,406	
		Gentamicin	1,000	
		Cefotaxim	0,812	
		Ceftazidim	1,000	
		Piperacillin	0,603	
		Pip.-Tazob.	0,728	
		Meropenem	0,359	
		Vancomycin	0,477	
		Tobramycin	1,000	
Flucloxacillin	0,342			
Amikacin	1,000			
Steht die Eignung der gegebenen baulich-funktionellen Voraussetzungen in Korrelation mit der Art der Klinik?	Die Nullhypothese wird beibehalten, statistisch ist keine Korrelation erkennbar.		0,806	Exakter Test nach Fisher
Korreliert die Eignung der baulich-funktionellen Voraussetzungen in mit der Zentrumsgröße?	Die Nullhypothese wird beibehalten, statistisch ist keine Korrelation erkennbar.		0,878	Exakter Test nach Fisher

Hängt dadurch auch die Durchführung einer Einzelzimmerisolierung/ Kontaktisolierung mit der Zentrumsgröße zusammen?	Die Nullhypothese wird beibehalten, es ergibt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.	Einzelzimmerisolierung Kontaktisolierung	0,338 0,331	Exakter Test nach Fisher
Gibt es einen Zusammenhang zw. dem Einsatz eines Cephalosporins der G. III (Cefotaxim) und der Durchführung einer LP?	Die Nullhypothese wird beibehalten, statistisch ist keine Korrelation erkennbar.	EOS LOS	0,080 <b>0,013</b>	Exakter Test nach Fisher
Variiert das im Screening erfasste Erregerspektrum zwischen den NICUs bemessen an der Zentrumsgröße?	Die Nullhypothese wird beibehalten, die Auswertung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Zentrumsgrößen	2MRGN NeoPäd 3 &4MRGN MRSA VRE MSSA Kleb. spp. Enterob. spp. Acinetobact. baumanii S.marcesc. P.aeruginosa	0,385  0,871 1,000 0,921 0,471 0,750 1,000 0,852  0,750 1,000	Exakter Test nach Fisher

Variiert das im Screening erfasste Erregerspektrum zwischen universitären und nicht universitären Einrichtungen?	Die Nullhypothese wird beibehalten, die Auswertung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied anhängig von der Art der Klinik.	2MRGN NeoPäd 3 &4MRGN MRSA VRE MSSA Kleb. spp. Enterob. spp. Acinetobact. baumanii S.marcesc. P.aeruginosa	1,000  0,462 0,331 <b>0,031</b> 0,157 0,056 0,261 0,114  0,483 0,435	Exakter Test nach Fisher
Hängt die Art der entnommenen Proben mit der Zentrumsgröße zusammen?	Beibehaltung der Nullhypothese, kein statistisch signifikanter Zusammenhang.	Nasenvorhof Rachen Anal/Rektal Stuhlprobe Trachealsekret	<b>0,038</b> 0,885 1,000 0,791 0,928	Exakter Test nach Fisher
Hängt die Art der entnommenen Proben mit der Art der Klinik zusammen?	Beibehaltung der Nullhypothese, kein statistisch signifikanter Zusammenhang.	Nasenvorhof Rachen Anal/Rektal Stuhlprobe Trachealsekret	0,619 0,172 1,000 1,000 0,198	Exakter Test nach Fisher

<p>Gibt es Unterschiede beim Blutkulturregime bei V.a. LOS oder bei der Beurteilung der Notwendigkeit einer anaeroben Blutkultur bei LOS bemessen an Anzahl der Aufnahmen &lt;1500 g?</p>	<p>Beibehaltung der Nullhypothese, kein statistisch signifikanter Unterschied.</p>	<p>Blutkultur Anaerobe Kultur bei LOS</p>	<p>0,468 0,203</p>	<p>Exakter Test nach Fisher</p>
<p>Steht die Durchführung eines Drug Monitorings bei Gentamicin- oder Vancomygingabe bzw. der dabei jeweils angestrebte Talspiegel in Zusammenhang mit der Größe des Zentrums?</p>	<p>Die Nullhypothese wird beibehalten, die Auswertung ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.</p>	<p>Drug Monitoring Gentamicin Talspiegel Drug Monitoring Vancomycin Talspiegel:</p>	<p>0,864 0,935 0,647 0,690</p>	<p>Exakter Test nach Fisher</p>
<p>Gibt es zwischen den verschiedenen Zentren Differenzen hinsichtlich der Handhabung der Ergebnisberichte sowie Information und Zugriffsmöglichkeiten des Fachpersonals auf die Resultate?</p>	<p>Die Nullhypothese wird beibehalten, die Auswertung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.</p>	<p>Häufigkeit Bericht Information über Ergebnisse Zugriffsmöglichkeit</p>	<p>0,294 0,672 0,176</p>	<p>Exakter Test nach Fisher</p>

Variiert die Häufigkeit der Durchführung eines mikrobiologischen Kolonisations-screensings je nach Zentrumsgröße?	Die Nullhypothese wird beibehalten, die Auswertung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.		0,793	Exakter Test nach Fisher
Variiert die Häufigkeit der Durchführung eines mikrobiologischen Kolonisations-screensings je nach Art der Klinik?	Die Nullhypothese wird beibehalten, die Auswertung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.		0,503	Exakter Test nach Fisher
Gibt es Unterschiede bei den durchgeführten Hygienemaßnahmen bemessen an der Zentrumsgröße?	Beibehaltung der Nullhypothese, die Auswertung ergab keinen statistischen Zusammenhang.	Schutzbereich Schutzkittel Mund-Nasen-Schutz Intensivierte Desinfektion	0,080 1,000 0,524 0,616	Exakter Test nach Fisher
Gibt es Unterschiede bei den durchgeführten Hygienemaßnahmen bemessen an der Art der Klinik?	Die statistische Auswertung ergab keinen Unterschied, somit wird die Nullhypothese beibehalten.	Schutzbereich Schutzkittel Mund-Nasen-Schutz Intensivierte Desinfektion	1,000 0,547 0,199 1,000	Exakter Test nach Fisher

Gibt es hinsichtlich der im Survey abgefragten Items regionale Unterschiede?	Antibiotikaregime	EOS		Exakter Test nach Fisher			
		Ampicillin	0,929				
		Amp.Sulb.	0,839				
		Gentamicin	0,101				
		Cefotaxim	0,669				
		Piperacillin	0,610				
		Pip.-Tazob.	<b>0,024</b>				
		Tobramycin	<b>0,028</b>				
		Flucloxacillin	1,000				
		Amikacin	0,299				
		Cefuroxim	1,000				
		LOS					
		Ampicillin	0,982				
		Amp.Sulb.	0,149				
		Gentamicin	0,296				
		Cefotaxim	0,360				
		Ceftazidim	0,340				
		Piperacillin	<b>0,020</b>				
		Pip.-Tazob.	0,702				
		Meropenem	0,416				
		Vancomycin	<b>0,004</b>				
		Tobramycin	0,607				
		Flucloxacillin	1,000				
		Amikacin	0,725				
			Erfasste Erreger		2MRGN	0,299	Exakter Test nach Fisher
					NeoPäd		
					3 &4MRGN	0,377	
		MRSA	0,373				
		VRE	0,924				
		MSSA	0,330				
		Kleb. spp.	0,730				
		Enterob. spp.	0,826				
		Acinetobact.	0,938				
		baumanii					
		S.marcesc.	0,730				
		P.aeruginosa	0,845				

	Abstriche	Nasenvorhof Rachen Anal/Rektal Stuhlprobe Tracheal- Sekret	0,969 0,808 0,607 1,000 0,790	
	Hygiene- maßnahmen	Schutzbereich Schutzkittel Mund-Nasen- Schutz Intensivierte Desinfektion	<b>0,041</b> 0,848 0,248 0,387	
	Blutkultur	Blutkultur Anaerobe Blutkultur	0,099 0,659	
		LP bei Meningitis- verdacht	<b>0,045</b>	
		Drug Monitoring Gentamicin Gentamicin Talspiegel Drug Monitoring Vancomycin Vancomycin. Talspiegel	0,417 <b>0,005</b> 0,536 0,677	

		Herstellungs- Ort Infusion	0,621	
		Häufigkeit Screening	0,805	
		Häufigkeit Bericht	0,593	
		Informierung über Ergebnisse	0,204	
		Zugriffs- möglichkeit	0,672	
		LOS Therapie abhängig von bestehender Infektion	0,291	
		Durchführ- barkeit	0,256	
		Kontakt- isolierung		
		Durchführ- barkeit	0,619	
		Einzelzimmer- isolierung		
		Eignung Bau	0,450	
		Elternunter- suchung	0,641	
		MRSA		
		Elternunter- suchung	0,377	
		MRGN		

## 5. Diskussion

Mithilfe der vorliegenden Auswertung kann erstmals ein umfassender Überblick darüber gegeben werden, wie die KRINKO-Empfehlungen zum Kolonisationsscreening in Deutschland umgesetzt werden. Darüber hinaus kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob sich das Vorgehen zwischen universitären und nicht-universitären Einrichtungen bzw. standortgebunden (alte vs. neue Bundesländer) unterscheidet. Im Folgenden sollen die Ergebnisse des Surveys in Zusammenschau mit aktuellen Leitlinien und Publikationen sowie Publikationen zum Kolonisationsscreening generell diskutiert werden.

Während der Fertigstellung dieser Dissertation wurde die AWMF Leitlinie „Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen“ (AWMF Registernummer 024/008; Koordination Prof. Dr. M. Zemlin, federführend: Deutsche Gesellschaft für Neonatologische und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI); beratender Sachverständiger der DGPI Prof. Dr. A. Simon) konsentiert und zur Veröffentlichung freigegeben (frei zugänglich). In der folgenden Diskussion der Ergebnisse wird sie als wichtigste Referenz zum aktuellen Stand der wissenschaftlich-fundierten Empfehlungen zu diesem Thema in Deutschland einbezogen. Es handelt sich um eine AWMF Leitlinie der Entwicklungsstufe S2k, so dass die Evidenz der einzelnen Empfehlungen (Kernsätze) nicht durch Evidenzgrade, sondern semantisch gewichtet wird („soll, sollte, kann erwogen werden“ usw.).

### 5.1. Epidemiologie, Vergleich nationale & internationalen Publikationen zum Thema Kolonisationsscreening; Kosten-Nutzen-Frage

Härtel et al. publizierten bereits 2013 für das Deutsche Frühgeborenen Netzwerk eine Übersicht zur Umsetzung der empfohlenen KRINKO-Maßnahmen. Die Arbeit basierte auf der Auswertung eines Fragebogens, der den teilnehmenden Studienzentren des German Neonatal Network im Zeitraum von April-Juni 2012 zur Beantwortung vorgelegt wurde.

Zu diesem Zeitpunkt führten bereits 46/47 Kliniken ein Kolonisationsscreening durch, 42 davon wöchentlich, obwohl zu diesem Zeitpunkt die KRINKO-Empfehlung mit den entsprechenden Details zum Kolonisationsscreening (KRINKO, 2013b) noch nicht publiziert war. Die Mehrheit der Zentren entnahm dabei Abstriche des Rachens (78%) oder des Perianalbereichs (52%).

Der vorliegende Survey zeigt, dass sich diese Anteile inzwischen auf 94 % (Anal-/Rektalabstrich) und 86 % (Rachenabstrich) erhöht haben. Dies spiegelt die Erkenntnis wider, dass die im Sepsis Kontext relevanten Erreger bei Frühgeborenen v.a. den Bereich des Nasopharynx bzw. den Gastrointestinaltrakt besiedeln. Ein mikrobiologisches Screening der Eltern (Abstriche aus dem Vaginal- und Perianalbereich der Mutter) wurde lediglich in 9/47 Zentren (19%) durchgeführt. Auch diese Anteile haben sich deutlich erhöht (Screening der Eltern in 70% bei MRS und in 30% bei MRGN-Besiedlung des Frühgeborenen). Demnach sind die Eltern als mögliche Quelle multiresistenter Kolonisation in den vergangenen Jahren stärker in den Fokus gerückt (DENKEL et al., 2015; DENKEL et al., 2014; LAUX et al., 2013) Hinsichtlich der baulichen Situation sind der vorliegende Survey sowie die Umfrage von Härtel et al. vergleichbar. Mehr als die Hälfte der Befragten (54%) bemängelten schon 2012, dass die baulichen Gegebenheiten eine konsequente Umsetzung von Isolierungsmaßnahmen kaum möglich machen würden, ebenso sei die Einhaltung eines Mindestabstandes von 2 Metern zwischen den Inkubatoren dadurch ebenfalls oftmals nicht durchführbar (KRINKO, 2007). Eine Kontaktisolation mit Handschuh- und Kittelpflege von Frühgeborenen, die mit bestimmten MRE besiedelt waren, wurde schon zu diesem Zeitpunkt in 45/47 Zentren durchgeführt. Die Ergebnisse des Kolonisationsscreenings wurden regelmäßig im Team besprochen und führten in 15 % der Fälle zu einem Wechsel im angewandten Antibiotikaregime zur empirischen Therapie der LOS (HÄRTEL et al., 2012b).

In der Abteilung für Neonatologie des Klinikums Nürnberg-Süd wurde unabhängig von der KRINKO-Empfehlung ein mikrobiologisches Kolonisationsscreening bereits im Zeitraum von 2006-2011 infolge von Ausbruchsgeschehen mit verschiedenen Erregern (2MRGN NeoPäd, MRSA und VRE) etabliert. Dabei erfolgte das Screening zunächst zum Nachweis der jeweiligen Ausbrucherreger, danach kam es jedoch zu einer Ausweitung auf gramnegative Erreger, die aufgrund einer intrinsischen oder erworbenen Resistenz nicht mit den in Nürnberg etablierten Erstlinien Antibiotika erfasst werden konnten. Nach der Detektion des ersten klonalen Ausbruches wurde ein Kolonisationsscreening mit erweiterten Hygienemaßnahmen im Falle einer Besiedlung mit multiresistenten Erregern eingeführt (ZIEGLER, SCHÄFER, 2015). Keines der mit einem dieser Erreger besiedelten Kinder entwickelte eine LOS, was die Autoren jedoch nicht als Zeichen der Ineffizienz des Screenings interpretieren. Sie gingen davon aus, dass durch zusätzliche Hygienemaßnahmen nach Kenntnis der MRGN-Kolonisation weitere Erregerübertragungen vermieden werden konnten.

Diese Überlegung verknüpfte zwei Fragestellungen, nämlich:

- a) ob die im Kolonisationsscreening nachgewiesenen Erreger für eine später auftretende LOS bei den besiedelten Patienten relevant sind und
- b) ob zusätzliche Hygienemaßnahmen bei den besiedelten Kindern das Übertragungsrisiko auf andere Patienten senken.

Insgesamt sind die Autoren der Auffassung, dass ein regelmäßiges Kolonisationsscreening der intensivmedizinisch betreuten Frühgeborenen zu einer bewussteren Wahrnehmung des endemischen Vorkommens bestimmter Erreger und zu einer verbesserten Compliance des medizinischen Personals mit präventiven Hygienemaßnahmen führen könne (ZIEGLER, SCHÄFER, 2015).

Lindner et al. untersuchten in der Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin am Universitätsklinikum Ulm über einen Zeitraum von zwei Jahren (7/2012-6/2014) mittels eines wöchentlichen Kolonisationsscreenings sowohl das Vorkommen von MRE als auch das bestimmter fakultativ pathogener Erreger (FPE) ohne spezielle Resistenzen. Durch die regelmäßige Bestimmung der FPE-Punktprävalenzen (gemeint ist der Besiedlungsstatus) konnten überdurchschnittlich häufige Nachweise bestimmter Erreger zeitnah detektiert werden und bei Überschreitung des 75% Quantils Barrierepflege sowie weitere Hygienemaßnahmen bei mehreren Patienten begonnen werden. Hierdurch konnten die wöchentlichen Nachweisraten erfolgreich reduziert werden und weitere LOS durch diese Erreger vermieden werden. Die nicht kontrollierte prospektive Kohortenstudie belegt, dass bei erhöhten Besiedlungsraten gezielte Hygienemaßnahmen zur Reduktion der Kolonisationsrate führen und damit möglicherweise auch das Risiko für eine LOS durch die hier relevanten Erreger reduziert werden kann (LINDNER et al., 2016).

Weitere wichtige Erkenntnisse gewannen Lindner et al. in Hinblick auf die Eindämmung der nosokomialen Übertragung von Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA) in der NICU. Im März 2014 traten 3 Infektionen mit 2 Stämmen (Pulsfeldgelelektrophorese) auf, 1 Stamm zweimal bei Gemini (LINDNER et al., 2016). Seither wurde bei Nachweis einer MSSA-Kolonisierung eine Barrierepflege (zusätzlich zur Basishygiene Kittel und Einmalhandschuhe, Umgebungsdesinfektion) durchgeführt. Im Vergleich der 21 Monate vor dieser Entscheidung mit den folgenden 18 Monaten sank der Anteil MRSA kolonisierter Kinder signifikant auf 39/179 (22%) statt 65/177 (37%), ( $p = 0,03$ ).

Vor Einführung der MSSA Barrierepflege lag das Sepsis-/Kolonisations-Verhältnis bei 1:6,5. Nach Einführung der Barrierepflege traten keine weiteren Fälle einer LOS durch MSSA auf (LINDNER et al., 2016). Dies zeigt die Relevanz eines MSSA-Screenings.

Auch hier wird ein Zusammenhang zwischen einer gezielt intensivierten Basishygiene und einer Reduktion sowohl der Prävalenz des Nachweises als auch der Inzidenz der LOS (durch MSSA) dargestellt. Eine mögliche Erklärung für den Rückgang der Infektionsraten könnte auch hier die erhöhte Vigilanz und Compliance beim Behandlungsteam sein. Des Weiteren konnten Lindner et al. zeigen, dass die konsequente Umsetzung des Kolonisationsscreenings nicht mit einer Zunahme des Verbrauchs an Reserveantibiotika (insbesondere von Meropenem) einhergeht.

Dawczynski et al. führten 2016 eine ähnliche systematische Erfassung der praktischen Umsetzung der aktuellen KRINKO Empfehlungen durch, allerdings regional auf Kinderkliniken in Thüringen begrenzt (15 von 18 Kliniken mit NICU der Level 1 oder 2 nahmen teil). Diese regionale deskriptive Bestandsaufnahme korreliert mit den Ergebnissen, die in der hier vorliegenden Auswertung für die deutschlandweite Situation gewonnen worden sind (DAWCZYNSKI et al., 2017). Auch die Arbeit von Dawczynski et al. zeigte, dass hinsichtlich struktureller und baulicher Voraussetzungen in den teilnehmenden NICUs Limitationen bestehen, so dass die von der KRINKO empfohlenen Hygienemaßnahmen zum Teil nicht adäquat umgesetzt werden. Laut deren Studie ist eine longitudinale Übersicht der mikrobiologischen Befunde über einen Zeitraum von  $\geq 1$  Monat nur in einem Drittel (5/15) der thüringischen Zentren jederzeit verfügbar; in unserer deutschlandweiten Übersicht haben 87% der Neonatologen unbegrenzten Zugriff auf zurückliegende Screeningergebnisse. Für einige der neonatologischen Behandlungszentren stellen die baulichen Voraussetzungen und die daraus resultierenden Schwierigkeiten in der Umsetzung von Isolationsmaßnahmen eine große Herausforderung dar und entsprechen nur unzureichend den Empfehlungen der KRINKO von 2007 (KRINKO, 2007). Nur der Hälfte der NICUs (53%) steht ein Einzelzimmer zur Isolationspflege zur Verfügung. (DAWCZYNSKI et al., 2017). Dies deckt sich mit den Ergebnissen des vorliegenden Surveys.

Die Autoren Haase et al. (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Halle an der Saale) veröffentlichten 2013 eine erste retrospektive Auswertung zu einem von 2001-2005 (41 Monate) mikrobiologischen Kolonisationsscreening bei 243 Frühgeborenen ( insgesamt 862 Abstriche ausgewertet ) mit einem Geburtsalter  $\leq 32$  SSW (HAASE et al., 2013).

In den Folgeabstrichen (einmal pro Woche) wurden bei 91% der Patienten Bakterien nachgewiesen (in der Originalpublikation ist von „Erregern“ oder von „Keimen“ die Rede). Dabei handelte es sich in 322 Fällen um Staphylokokken (208 KNS, 14 S. aureus), in 31 Fällen um Enterokokken, in 31 Fällen um vergrünende Streptokokken, in 2 Fällen um B-Streptokokken, in 53 Fällen um Enterbakterien (keine weitere Differenzierung) und in 68 Fällen um „andere“ (hierunter subsumiert sind z.B. *Acinetobacter* spp., Neisserien, Ureaplasmen, Mykoplasmen, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *P. aeruginosa* und Corynebakterien). Die Kombination von Rachen- und Rektalabstrich ergab 99% aller Nachweise. Die LOS-Rate bei Patienten mit Nachweis gramnegativer Bakterien im Kolonisationsscreening unterschied sich nicht signifikant von der LOS-Rate der Patienten mit Nachweis anderer kolonisierender Bakterien (HAASE et al., 2013).

Die Datenerfassung für die erste von Haase et al. publizierte Studie fand noch vor der KRINKO Empfehlung von 2007 statt (KRINKO, 2007). Die Interpretation der Autoren in Hinblick auch die Sensitivität und Spezifität des Kolonisationsscreenings zur Vorhersage eines Erregers bei LOS wird methodisch durch das Fehlen einer Strategie limitiert, die das Kolonisationsscreening auf bestimmte klinisch bzw. in Hinblick auf nosokomiale Übertragungen relevante Erreger fokussiert. Eine solche Strategie wurde erst mit der Umsetzungsempfehlung von 2013 von der Arbeitsgruppe neonatologische Intensivmedizin der KRINKO bereitgestellt (CHRISTOPH et al., 2013). Interessant ist außerdem die Beobachtung, dass zusätzliche Abstriche des äußeren Gehörgangs oder des Nabelstumpfes (in Ergänzung zum Rachen und Analabstrich) keine wesentliche zusätzliche Information beim Kolonisationsscreening liefern (HAASE et al., 2013).

2014 veröffentlichten die Autoren Haase et al. (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Halle an der Saale) weitere retrospektiv von 2011-2012 erhobene Daten, die einen deutlichen Anstieg des Vorkommens von gramnegativen MRE in der NICU (Level 1) aufzeigten. Eine Erhöhung der LOS-Rate konnte jedoch nicht festgestellt werden (14,9% 2011 vs. 14,2 % 2012). Im Studienzeitraum wurden mittels des Kolonisationsscreenings zwei Cluster von MRE-Besiedlungen entdeckt und mit geeigneten Hygienemaßnahmen zeitnah eingedämmt. Nach Einschätzung der Autoren ist die Sensitivität des Kolonisationsscreenings zur Vorhersage der Erreger einer LOS bei Frühgeborenen mit einem GA bis 32 SSW gering. Allerdings könne ein konsequent durchgeführtes Kolonisationsscreening zur Vermeidung von gehäuften nosokomialen Übertragungen beitragen.

Besonders heben Haase et al. hervor, dass die Prävention von NI, die durch Erreger ohne spezielle Resistenzen und Multiresistenzen verursacht werden, durch die Fokussierung des öffentlichen Interesses und die intensive Diskussion über resistente Erreger von NI keinesfalls vernachlässigt werden darf (GORTNER, 2013; HAASE et al., 2014).

Von Interesse ist auch der Vergleich der deutschen Vorgehensweise mit der Handhabung in anderen Ländern. So gibt es den Literaturrecherchen nach zu urteilen keine gleichartige übergeordnet angeratene Empfehlung in anderen europäischen Ländern oder in den USA. Allerdings führen Francis et al. (FRANCIS et al., 2012) zufolge knapp 40 % der englischen NICUs ein wöchentliches Kolonisationsscreening auf MRE durch, obwohl die Fachgesellschaften in Großbritannien ein routinemäßiges Kolonisationsscreening nicht empfehlen (ANTHONY et al., 2013).

### **Kosten-Nutzen-Debatte**

Im Hinblick darauf, dass der infektionspräventive Nutzen des Kolonisationsscreenings bisher nicht wissenschaftlich zweifelsfrei bewiesen werden konnte (HARDER et al., 2017; SEIDEL et al., 2018; SIMON, TENENBAUM, 2013), gibt es in Fachkreisen kontroverse Diskussionen über dessen Umfang und die damit verbundenen Kosten (SCHEITHAUER, SIMON, 2015). Im Rahmen des vorliegenden Surveys wurden keine Kostenkalkulationen durchgeführt, da eine solche Berechnung durch die unterschiedlichen Abrechnungsmodalitäten der verschiedenen Zentren [basierend v.a. auf unterschiedlichen Labormodalitäten- *in house Labor* oder externe Abrechnung nach GOÄ (Gebührenordnung für Ärzte)] differieren und damit einen komplexen Sachverhalt darstellen. Da das Kostenargument jedoch in der öffentlichen Diskussion über den Nutzen des Screenings immer zur Sprache kommt, sollen hier bereits vorliegende Studien aufgegriffen werden. Wie die zuvor zitierte Studie aus Nürnberg zeigte, ist die konsequente Durchführung eines mikrobiologischen Kolonisationsscreenings mit relevanten Kosten verbunden. So betragen dort die Laborkosten unter Berücksichtigung durchschnittlicher laborinterner Personal- und Sachkosten für den Zeitraum von Januar bis Juni 2014 (1806 Abstriche bei 195 Frühgeborenen) 10.365 €. Hinzu kamen weitere Personalkosten für die von der KRINKO empfohlene regelmäßige Auswertung und Bereitstellung der Screening-Daten. Auf Station entstanden ebenfalls zusätzliche Kosten im Rahmen der Probenentnahmen, der Sichtung und Bewertung der Ergebnisse und der Ergreifung entsprechender Hygienemaßnahmen, die über die Basispflege hinausgehen.

Diese genannten Faktoren im Labor und auf Station bedingten einen Gesamtaufwand von 13.986 € für die 195 im Zeitraum gescreenten Neugeborenen, d.h. ca. 70 € pro Patient (ZIEGLER, SCHÄFER, 2015).

Andererseits steht einer neonatologischen Intensivstation nach der KRINKO Empfehlung zum Hygienemanagement von 2009 Hygienefachpersonal in angemessener Stundenzahl zu (KRINKO, 2009). Des Weiteren ist das Kolonisationsscreening keine Erfindung der KRINKO, sondern viele NICUs haben schon vor 2012 ein Kolonisationsscreening durchgeführt (HAASE et al., 2013; HAASE et al., 2014; HÄRTEL et al., 2012b; ZIEGLER, SCHÄFER, 2015). Für solche NICUs diene die Umsetzungsempfehlung der KRINKO von 2013 (KRINKO, 2013b) eher dazu, das Kolonisationsscreening einheitlicher, strukturierter und zielgenauer zu gestalten. Somit leistet die Empfehlung möglicherweise einen Beitrag zum effizienteren Einsatz der Gelder.

Der finanzielle Aufwand für die Durchführung des mikrobiologischen Kolonisationsscreenings vervielfacht sich, wenn die Abstriche nicht in einem klinikeigenen Labor, sondern in einem externen Labor nach der allgemeinen Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) abgerechnet werden. Dadurch besteht ein Ungleichgewicht zwischen universitären Kliniken oder anderen überregionalen Kliniken der Maximalversorgung, die ein eigenes Institut für klinische Mikrobiologie haben, und Kliniken ohne solche hausinternen Ressourcen. Andererseits haben diese Kliniken (ohne eigene Mikrobiologie) auch nicht die laufenden Kosten (Personal, Gebäude, Geräte, Materialien, Logistik etc.) eines eigenen Labors zu tragen. Diese Überlegungen zeigen, wie komplex eine valide Kostenanalyse hierzu ausgestaltet werden müsste. Auch die KRINKO Arbeitsgruppe neonatologische Intensivmedizin hat diesen Aspekt adressiert:

*„Auch wenn die Kosten des mikrobiologischen Kolonisationsscreenings nur einen kleinen Teil der Gesamtkosten in der intensivmedizinischen Behandlung von Frühgeborenen ausmachen, sollten sie systematisch prospektiv ermittelt, separat ausgewiesen und refinanziert werden. Die Bereitstellung eines entsprechenden Prozedurenkodes im DRG-System („komplexe mikrobiologische Diagnostik“) ist erforderlich, damit diese Kosten realistisch abgebildet und refinanziert werden können“ (CHRISTOPH et al., 2013).*

Im Zusammenhang mit der Kosten-Nutzen-Diskussion muss auch berücksichtigt werden,

- was die Klinik das Management eines nosokomialen Infektionsausbruches kostet (JOHNSON, QUACH, 2017; KRAUS-HAAS et al., 2015b, a; STAPLETON et al., 2016);
- welche Kosten sich durch daraus resultierende vorübergehende oder sogar langfristige Schließung der NICU für den Krankenhausträger ergeben (HALLER et al., 2015).

Auch müssen die Kosten für die Behandlung der Langzeitfolgen der LOS in Relation zu einem Screening gestellt werden, mithilfe dessen diese unerwünschten Komplikationen bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen möglicherweise zum Teil verhindert werden können (SCHEITHAUER, SIMON, 2015).

## 5.2. Diskussion spezieller Aspekte der Diagnostik und Infektiologie

### 5.2.1. Screening auf eine Besiedlung mit *S. aureus*

Betrachtet man die Studienergebnisse von Lindner et al. in Zusammenschau mit den Surveyergebnissen zur Abstrichdiagnostik, so wird ein Abstrich des Nasenvorhofs mit dem Ziel der Detektion von *S. aureus* und MRSA in zu wenigen der teilnehmenden Kliniken durchgeführt (33%; n=26). Dies deutet darauf hin, dass dem Nachweis von *S. aureus* bzw. von MRSA im Screening aktuell keine hohe Bedeutung zugemessen wird (der Abstrich beider Nasenvorhöfe dient v.a. dem Nachweis von MRSA oder von *S. aureus*). Dem stehen zahlreiche Publikationen zu MRSA Ausbrüchen und zur Bedeutung von *S. aureus* als Erreger der LOS bei Frühgeborenen entgegen (LINDNER et al., 2016; MILSTONE et al., 2015; PIERCE et al., 2017; POPOOLA et al., 2014; POPOOLA et al., 2016; WISGRILL et al., 2017). Inzwischen gibt es zudem Studien zur generellen Dekolonisierung bei Nachweis von *S. aureus* und zum Screening bei den Eltern mit anschließender Dekolonisierung (MILSTONE et al., 2015; POPOOLA et al., 2016; WISGRILL et al., 2017). „Eine Studie von Singh et al. kam zu dem Ergebnis, dass die MRSA-Kolonisation von Frühgeborenen allein durch Abstriche des Nasenvorhofs in 97 % nachgewiesen werden konnte“ (CHRISTOPH et al., 2013; SINGH et al., 2003). Die Studie von Lindner et al. zeigte, dass gezielte Hygienemaßnahmen bei MSSA-besiedelten Frühgeborenen zu einer Reduktion von Infektionsraten führen (LINDNER et al., 2016). Daher sollte dem Nachweis von MRSA und von MSSA im Rahmen des Kolonisationsscreenings eine höhere Bedeutung beigemessen werden (siehe auch 5.5).

### 5.2.2. Blutkulturen

Die Ergebnisse dieses Surveys zur Blutkulturdiagnostik spiegeln das heterogene Bild der aktuellen Studienlage (DIEN BARD, MCELVANIA TEKIPPE, 2016; SHOJI et al., 2013; YAACOBI et al., 2015) wider. Nur ein Drittel der teilnehmenden Kliniken geht nach der von der KRINKO ausgesprochenen Empfehlung vor (KOMMISSION FÜR KRANKENHAUSHYGIENE UND INFEKTIONSPRÄVENTION BEIM ROBERT KOCH-INSTITUT, 2017), aerobe Blutkulturflaschen (z.B. Bactec™ Ped 1-3 ml) mit einer Mindestmenge von 1ml zu befüllen. Diese Empfehlung findet sich erneut in der KRINKO Empfehlung zur „Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen“ (KRINKO, 2018) und in der neuen AWMF Leitlinie Register Nr.024/008 (AWMF LEITLINIE 2018):

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

Nur 8% der Zentren entnehmen stets auch eine anaerobe Blutkultur. Dabei stellt sich das Problem, dass es für die anaerobe Blutkultur keine für Kinder unter 10 kg geeignete Blutkulturflaschen gibt, die mit 1-3 ml befüllt werden könnten.

In der AWMF Leitlinie Register Nr.024/008 (AWMF LEITLINIE 2018) heißt es hierzu:

*„Empfehlung: Bei klinischem Verdacht auf eine Anaerobier-Infektion [...] kann zusätzlich 0,5-1ml Blut in einer anaeroben Blutkulturflasche bebrütet werden.“*

Der Nutzen einer routinemäßigen Abnahme anaerober Blutkulturen bei pädiatrischen Patienten wird in verschiedenen Untersuchungen angezweifelt; auch bei älteren Kindern mit höherem Körpergewicht wird (mit Ausnahme pädiatrisch onkologischer Patienten) nur die gezielte Abnahme anaerober Blutkulturen bei bestimmten Krankheitsbildern empfohlen (z.B. intraabdominelle Infektion, Aspirationspneumonie) (DIEN BARD, MCELVANIA TEKIPPE, 2016; ZAIDI et al., 1995). Einige der nosokomialen Infektionserreger sind fakultativ anaerob und wachsen mitunter besser in der anaeroben Blutkulturflasche (GROSS et al., 2018). Dies könnte eine Erklärung sein, warum die Aufteilung des Blutkulturvolumens von insgesamt 1ml auf eine aerobe und eine anaerobe Kulturflasche (jeweils 0,5ml) in einer Studie eine höhere Sensitivität der Blutkultur bei Neonaten ergab (YAACOBI et al., 2015).

Insgesamt deuten die Ergebnisse des hier vorgestellten Surveys darauf hin, dass in einem höheren Anteil der NICUs eine Mindestblutmenge von 1 ml für die aerobe Blutkultur bei Infektionsverdacht angestrebt werden sollte.

### 5.2.3. Durchführung einer Lumbalpunktion bei Meningitisverdacht:

In der AWMF-Leitlinie zur Therapie der Neugeborenenrose (AWMF-Leitlinien-Register Nr.024/008) (AWMF LEITLINIE 2018) finden sich im Kapitel 4.5 *Lumbalpunktion* folgende Kernsätze:

*„Eine Lumbalpunktion ist bei jedem klinischen Meningitis-Verdacht erforderlich, sofern keine Kontraindikation vorliegt. Die Lumbalpunktion soll vor allem bei sehr unreifen Frühgeborenen bis zur Kreislaufstabilisierung [,] [...] aufgeschoben werden. In mehr als der Hälfte der Fälle ist der Erreger bei Meningitis in der Blutkultur zu finden, so dass vor Beginn der Antibiotikatherapie eine Blutkultur abgenommen werden soll. Bei Nachweis von [Gruppe B Streptokokken] GBS, gramnegativen Bakterien oder Candida in der Blutkultur sollte zum Ausschluss einer Meningitis eine LP erwogen werden, um ggf. die Auswahl/Dosierung der Antiinfektiva-Therapie und die Therapiedauer anzupassen.“*

Häufig wird eine LP bei Frühgeborenen nicht durchgeführt oder zu einem zu späten Zeitpunkt im Krankheitsverlauf (HOQUE et al., 2006). Verschiedene Studien ergaben, dass eine Meningitis beim Neugeborenen nur durch eine LP sicher bewiesen oder ausgeschlossen werden kann (KU et al., 2015; SRINIVASAN et al., 2012) und eine LP bei mikrobiologisch bestätigter Sepsis indiziert ist (Ausnahme: KNS in der Blutkultur). In 30% der neonatologischen Meningitiden bleibt die Blutkultur steril (STOLL et al., 2004).

#### 5.2.4. Zubereitung komplexer Mischinfusionen

Zu diesem Thema äußerte sich die KRINKO dezidiert auch in der aktuellsten Empfehlung „Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen bei Früh- und Neugeborenen“ (eigenes Kapitel 2.13.: Rekonstitution und Zubereitung von Arzneimitteln und Infusionslösungen auf der neonatologischen Intensivstation) (KRINKO, 2018). Dort heißt es u.a. (die KRINKO empfiehlt):

*„Patientenindividuelle Mischinfusionen mit hohem Risiko (v. a. individualisierte Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung) grundsätzlich unter qualitätskontrollierten Reinraumbedingungen in der Apotheke zuzubereiten, wenn es sich dabei um eine planbare ärztliche Verordnung handelt (Kat. IV). In der Akutversorgung [...] kann es erforderlich sein, solche Mischinfusionen [...] auf der Station zuzubereiten[,] [...].“*

Erfreulicherweise ist dies in 75% der teilnehmenden NICUs bereits so umgesetzt. Einige NICUs haben in unmittelbarer Nachbarschaft zur NICU einen Reinraum eingerichtet, der von der Apotheke bzw. vom Fachpersonal aus der Apotheke betrieben wird. Auch dies ist eine zulässige Lösung, wenn dort die gleichen Standards gewährleistet sind (HERBIG et al., 2013).

#### 5.3. Antibiotikaregime (EOS und LOS), Drugmonitoring (Gentamicin und Vancomycin)

Aus der Umfrage ergab sich, dass bei der EOS in den meisten NICUs sowohl Gentamicin als auch Ampicillin eingesetzt wird. Dies deckt sich mit den aktuellen nationalen Empfehlungen (DGPI et al., 2018). Die Auswertungen sind unter dem Vorbehalt zu betrachten, dass aus den hier erhobenen Ergebnissen nur auf die Häufigkeit des Einsatzes einzelner Antibiotikaklassen, nicht aber auf angewandte Kombinations-therapien, geschlossen werden kann, zu betrachten.

Für die empirische Antibiotikatherapie sollten die lokalen Gegebenheiten der jeweiligen Klinik (Erreger- und Resistenzstatistik) berücksichtigt, in regelmäßigen Abständen überprüft und der interne Standard gegebenenfalls angepasst werden.

Eine Therapie der EOS mit der Kombination Cefotaxim plus Ampicillin begünstigt laut einer Untersuchung von de Man et al. aus dem Jahr 2000 die Selektion von *Enterobacter spp.*, eine Therapie mit Penicillin plus Tobramycin die von *E. coli* (DE MAN et al., 2000).

Die Anwendung von Cefotaxim bei der EOS scheint zur Selektion von gramnegativen Erregern mit ESBL-Eigenschaften beizutragen und die Häufigkeit der invasiven Candida-Infektion zu erhöhen (POLIN, 2012). Darauf begründet sich die Empfehlung, dass Cefotaxim nicht zur empirischen Behandlung von Infektionen auf neonatologischen Intensivstationen verwendet werden sollte (DE MAN et al., 2000; MULLER-PEBODY et al., 2011; TSAI et al., 2014b). Eine Ausnahme stellt der V.a. Meningitis mit gramnegativen Erregern dar (SHANE, STOLL, 2013).

In der AWMF-Leitlinie zur Therapie der Neugeborenenensepsis (AWMF-Leitlinien-Register Nr.024/008) (AWMF LEITLINIE 2018) finden sich im Kapitel 5.1 *Prinzipien der Antibiotika-Therapie* folgende Kernsätze:

*„Empfehlung: Das Regime für die empirische Antibiotikatherapie sollte in jeder Klinik anhand der lokalen Gegebenheiten festgelegt und in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Bei der Antibiotikatherapie sollten folgende Punkte berücksichtigt werden:*

*- Die kalkulierte Antibiotikatherapie der EOS sollte nicht nur B-Streptokokken und E. coli sondern auch Listerien und Enterokokken sowie die klinikspezifischen Erreger erfassen. Listerien und Enterokokken werden von Cephalosporinen nicht erfasst.*

*- Eine Therapie mit der Kombination Cefotaxim/ Ampicillin begünstigt die Selektion von Enterobacter spp, eine Therapie mit Penicillin/ Tobramycin die von E. coli. Die Anwendung von Cefotaxim bei der EOS scheint die Selektion von ESBL zu begünstigen und die Häufigkeit der invasiven Candida-Infektion zu erhöhen. [...]*

*Empfehlung (kein einstimmiger Konsens unter den Autoren der Leitlinie): Cefotaxim sollte nicht zur empirischen Behandlung von Infektionen auf neonatologischen Intensivstationen verwendet werden. Eine Ausnahme stellt der Verdacht auf Meningitis mit gram-negativen Erregern dar.“*

Die Heterogenität des Antibiotikaregimes zur empirischen Therapie der LOS, die sich in den Ergebnissen des Surveys zeigte, ist Gegenstand anderer kritischer Publikationen (CANTEY et al., 2016; FERNANDO et al., 2008; VAN HERK et al., 2016; WIRTSCHAFTER et al., 2011). Die ausgeprägten Unterschiede zwischen verschiedenen Kliniken im empirischen Antibiotikaregime der LOS sind nicht vollständig durch Unterschiede im Erregerspektrum oder in der Resistenzstatistik erklärbar.

Im angloamerikanischen Raum wird zur empirischen Therapie der LOS häufig eine Kombination aus Vancomycin und einem Aminoglykosid (z.B. Gentamicin) eingesetzt (SHANE, STOLL, 2013). Andere Autoren empfehlen zur empirischen Therapie der LOS das zwei- oder dreistufige Vorgehen, bei dem – u.a. in Abhängigkeit von der Vorbehandlung und der klinischen Situation – unterschiedliche Kombinationen eingesetzt werden (AWMF LEITLINIE 2018; DGPI et al., 2018). Bei der Kombination Gentamicin plus Vancomycin wird eine möglicherweise vorhandene Infektion durch einen gramnegativen Infektionserreger ausschließlich mit Gentamicin anbehandelt. Eine empirische (bzw. kalkulierte) Monotherapie von Harnwegsinfektionen mit einem Aminoglykosid ist möglich; hingegen wird eine Monotherapie gramnegativer Blutstrominfektionen mit einem Aminoglykosid von vielen Infektiologen als nicht angemessen eingeschätzt (persönliche Kommunikation mit Professor Arne Simon).

Weiterhin finden sich in der AWMF-Leitlinie zur Therapie der Neugeborenenensepsis (AWMF-Leitlinien-Register Nr.024/008) (AWMF LEITLINIE 2018) im Kapitel 5.1 *Prinzipien der Antibiotika-Therapie* folgende Hinweise:

*„Die publizierten Empfehlungen zur empirischen Therapie der LOS divergieren angesichts der schwachen Evidenz und der Abhängigkeit von lokalen Gegebenheiten erheblich. [...]. Zum Einsatz kommen beispielsweise als 1. Stufe Aminoglykoside (Gentamicin) in Kombination mit Ampicillin/Sulbactam oder Flucloxacillin und als 2. Stufe Piperacillin + Tazobactam. Als 3. Stufe und ultima ratio z.B. bei fehlendem Ansprechen anderer Kombinationen kann Vancomycin und Meropenem verwendet werden. Bei klinischem Hinweis auf ZVK-assoziierte Staphylokokkensepsis sollte die kalkulierte Antibiotikatherapie Vancomycin einschließen. Als Alternative zum Vancomycin wird von einigen Autoren Teicoplanin empfohlen. Der Einsatz von Carbapenemen soll ebenso wie der Einsatz von Cephalosporinen der 3. Generation möglichst gemieden bzw. auf die am Resistogramm ausgerichtete Therapieanpassung beschränkt werden.“*

Wie auch in der AWMF Leitlinie ausgeführt (AWMF LEITLINIE 2018), ist in einigen retrospektiven Registerstudien der Einsatz von Cephalosporinen der Gruppe III langfristig mit einem höheren Risiko für NI und NEC sowie mit einem höheren Risiko für Candida-Infektionen assoziiert (CANTEY, 2016; CLARK et al., 2006; TRIPATHI et al., 2012). Solche Assoziationen aus retrospektiven Registerstudien sollten als Warnhinweis ernst genommen werden; da die Ergebnisse zeigen, dass Cefotaxim das zur Zeit am häufigsten eingesetzte Antibiotikum bei der LOS (44%) darstellt. Jedoch stellen die bisherigen Publikationen zu diesem Thema keinen wissenschaftlichen Beweis für eine Kausalität dar.

Aus der Perspektive des ‚Antibiotic Stewardship‘ (CANTEY, 2016) sollten Cephalosporine der Gruppe III (Cefotaxim, Ceftazidim), IV (Cefepim) nur gezielt eingesetzt werden. Für das Reserveantibiotikum Meropenem (Gruppe: Carbapeneme) sollten Indikationen im abteilungseigenen internen Standard festgelegt werden. Eine solche Indikation besteht z.B. bei schweren Formen der LOS (septischer Schock, Organversagen), bei fortgeschrittenen Stadien einer NEC und bei Neugeborenen mit LOS, die bekanntermaßen mit einem 2MRGN Erreger besiedelt sind.

Auch für Vancomycin (in den deutschen Kliniken in fast 50% angewandt) sollten in einem abteilungsinternen Standard Indikationen festgelegt werden (CHIU et al., 2011; HOLZMANN-PAZGAL et al., 2015). Eine Reihe von Publikationen deuten darauf hin, dass die häufigsten Erreger der Gefäßkatheter-assoziierten Blutstrominfektion (Methicillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken) auch durch eine gezielte Vancomycin-Therapie nach Vorliegen der Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik (Blutkultur und ggf. auch semiquantitative Kultur der ZVK-Spitze) angemessen behandelt werden können (ERICSON et al., 2015b; HEMELS et al., 2011; JEAN-BAPTISTE et al., 2011; KARLOWICZ et al., 2000)

Bei Verwendung von Gentamicin und Vancomycin ist das Risiko einer Nephro- oder Ototoxizität bei Neugeborenen sehr gering, sofern kein akutes Nierenversagen vorliegt und der vor der dritten Gabe abgenommene Talspiegel bei Gentamicin im Zielbereich liegt (CAMACHO-GONZALEZ et al., 2013; LESTNER et al., 2016; MULLER-PEBODY et al., 2011; MÜLLER et al., 2014; SHANE, STOLL, 2013; VELLA-BRINCAT et al., 2011). Unser Survey zeigte, dass nahezu alle Kliniken sowohl bei Anwendung von Gentamicin als auch bei Vancomycin ein Drug Monitoring durchführen.

Die Themen „Dosierung und Drug Monitoring von Gentamicin und Vancomycin bei Neugeborenen mit EOS oder LOS“ sind sehr komplex und werden weiterhin unter Experten kontrovers diskutiert. Daher können sie an dieser Stelle nicht umfassend erörtert werden. Fokussiert auf die Interpretation der Ergebnisse des Surveys sind folgende Aspekte bemerkenswert:

Der von 60% der Zentren beim Gentamicin angestrebte Talspiegel von 2 mg/l ist bei einer täglichen Einmalgabe zu hoch. Dieser Talspiegel stammt aus Zeiten, in denen Gentamicin nicht in einer, sondern in drei Einzelgaben verabreicht wurde. Tatsächlich sollte bei einem nierengesunden Kind der Talspiegel vor der nächsten Gabe (mind. nach 23 Stunden, bei Frühgeborenen mitunter auch nach 36 Stunden) unter 1 mg/l liegen (FONZO-CHRISTE et al., 2014; PAUWELS, ALLEGAERT, 2016; PINEDA, WATT, 2015).

Beim Vancomycin Talspiegel streben 10 (14%) einen Spiegel von 10-20 mg/l, fünf (7%) einen Spiegel kleiner 5 mg/l an.

Der Vancomycin Talspiegel ist nicht nur ein Parameter der Elimination, sondern er korreliert auch mit der systemischen Exposition [„Area under the Curve/24h“ (AUC)], die wiederum mit Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Behandlung korreliert.

Im Unterschied zu Erwachsenen, bei denen ein Vancomycin-Talspiegel von 10-20 mg/l mit einer AUC/MHK (Minimale Hemmkonzentration) Ratio von > 400 und mit einem guten Ansprechen auf die Therapie korreliert (RYBAK et al., 2009), entspricht dieser therapeutische Zielbereich bei Kindern 5-10 mg/l (FRYMOYER et al., 2014).

Vancomycin Talspiegel von 10-20 mg/l sind mit den in der Neonatologie üblichen Dosierungen bei nierengesunden Neugeborenen nur bei einem kleinen Teil aller Kinder überhaupt zu erreichen (RINGENBERG et al., 2015). Möglicherweise sind diese Zusammenhänge in den Kliniken, die einen Vancomycin Talspiegel < 5 mg/l anstreben, unbekannt und die behandelnden Ärzte glauben, dass es sich hier lediglich um einen Parameter der Vancomycin-Elimination handelt.

#### 5.4. KRINKO-Surveillance, Hygienemaßnahmen und bauliche Gegebenheiten

Die Auswertung des Surveys ergab, dass die teilnehmenden Zentren das von der KRINKO empfohlene mikrobiologische Kolonisationsscreening konsequent umsetzen. Ebenso konsequent kommen auch die von der KRINKO empfohlenen Hygienemaßnahmen bei Nachweis bestimmter Erreger zur Anwendung.

Bei der Diskussion der Frage nach den routinemäßig erfassten Erregern des Kolonisationsscreenings zeigt sich die zu geringe Häufigkeit eines Nasenvorhofabstriches mit dem Ziel einer Detektion von *S. aureus*, nach Angaben der Kliniken screenen dabei 94% routinemäßig auf MRSA, 77% auf MSSA. In Annahme der Tatsache, dass MRSA eine höhere Pathogenität besitze als MSSA, liegt auf vielen NICUs der Fokus des Präventions- und Ausbruchsmanagements nach wie vor auf MRSA. Somit werden in diesen Zentren zwar die mit MRSA besiedelten Frühgeborenen detektiert, die MSSA kolonisieren Kinder hingegen nicht. Bei VLBWI wurden jedoch ähnliche Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei MRSA und MSSA Infektionen beschrieben (ERICSON et al., 2015a; SHANE et al., 2012; WISGRILL et al., 2017), so dass auch auf Stationen ohne endemisches Vorkommen von MRSA Stämmen ein potentieller Nutzen durch die Implementierung einer MSSA Infektionskontrolle erzielt werden könnte.

Die kürzlich publizierte Studie von Wisgrill et al. zeigte in diesem Zusammenhang, dass die Einführung eines Kolonisationsscreenings und eine gezielte Dekolonisierung von MSSA besiedelten Frühgeborenen zu geringeren Inzidenzraten von MSSA Infektionen führten. Die in Wien durchgeführte Studie untersuchte retrospektiv Daten des Zeitraums von 2011-2016, wobei 2014 die Einführung eines wöchentlichen nasalen und kutanen Abstriches erfolgte sowie die gezielte Dekolonisation mit Mupirocin nasal und Octenidin Waschlösung (0,1%) bei Nachweis einer Besiedlung mit *S. aureus*. Der Vergleich der Daten vor und nach Implementierung der Interventionsmaßnahmen zeigte eine 50-prozentige Reduktion der Inzidenzrate von MSSA-Infektionen pro 1.000 Patiententage (1.63 [95% KI 1.12-2.31] vs. 0.83 [95% KI 0.47-1.35]) (WISGRILL et al., 2017). Besonders bemerkenswert ist, dass in dieser NICU bereits sehr unreife Frühgeborene mit der oben genannten Kombination dekolonisiert wurden, ohne dass es zu unerwünschten Wirkungen kam. Die Dekolonisation wurde auf Frühgeborene mit Gefäßkathetern oder Beatmung begrenzt, weil bei diesen Patienten das Risiko invasiver *S. aureus* Infektionen am höchsten ist. Allerdings war nur bei 34,8% die MSSA Dekolonisation langfristig (bis zur Entlassung) erfolgreich.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Popoola et al., die ebenfalls eine Reduktion von MSSA Infektionen durch die Dekolonisation besiedelter Frühgeborener beobachteten. In dieser Studie wurden die Frühgeborenen wegen der schlechten lokalen Verträglichkeit des Chlorhexidins erst ab einem GA von 36 Wochen oder einem chronologischen Lebensalter über 4 Wochen dekolonisiert. Chlorhexidin wird im Unterschied zu Octenidin systemisch resorbiert und kann im Blut von Frühgeborenen nach äußerlicher Anwendung nachgewiesen werden (POPOOLA et al., 2016).

In einer vorausgegangenen Publikation von Popoola et al. aus dem Jahre 2014 betonten die Autoren bereits die Notwendigkeit stärkerer Präventionsbestrebungen für MRSA und MSSA bei besiedelten Frühgeborenen (POPOOLA et al., 2014).

Delaney et al. untersuchten den Nutzen einer prophylaktischen Langzeit-Mupirocin-Behandlung, um im Rahmen einer umfassenden Strategie die Kolonisationsrate und die Transmission von *S. aureus* auf einer NICU einzudämmen. Die prophylaktisch mit Mupirocin behandelten Kinder wurden seltener besiedelt und die Infektionsrate konnte durch diese Maßnahme signifikant reduziert werden (DELANEY et al., 2013; WISGRILL et al., 2017).

Auch die Studie von Lindner et al. zeigte, dass bei MSSA-Häufungen gezielte Hygienemaßnahmen sowohl zur Reduktion von Kolonisationsraten als auch von Infektionsraten führen können (LINDNER et al., 2016).

Eine systematische Literaturanalyse von Kraus-Haas et al. kam zu dem Schluss, dass „in den meisten NICUs, in denen es zu MSSA- / MRSA-Ausbrüchen kam, zuvor kein [...] Kolonisationsscreening [...] etabliert [war].“

Die Analyse der Studien macht deutlich, dass es durch ein gezieltes Screening möglich ist, einen relevanten Anteil der besiedelten Frühgeborenen zu dekolonisieren und nosokomiale Übertragungen innerhalb der NICU zu senken.

Christoph et al. zufolge (CHRISTOPH et al., 2013) ist die Kolonisation mit MRSA bei Frühgeborenen ein gesicherter Risikofaktor für eine nachfolgende MRSA-Infektion. Für die effektive Kontrolle der nosokomialen MRSA Transmission ist die zeitnahe Identifikation von MRSA-kolonisierten Patienten maßgeblich. Eine Surveillance ausschließlich mit klinischen Isolaten (bei Infektionsverdacht abgenommene Proben) unterschätzt den Anteil MRSA kolonisierter Frühgeborener. Ohne ein gezieltes Screening ist bei der Entdeckung eines Indexfalls mit MRSA-Infektion oft bereits eine Übertragung des Erregers auf weitere Patienten der NICU erfolgt. Die Monographie empfiehlt daher das MRSA Screening als sinnvollen Bestandteil des wöchentlichen mikrobiologischen Screenings. Auch Murillo et al. konnten zeigen dass nach Implementierung eines Routinescreenings in 12 Monaten keine MRSA-Infektionen mehr auftraten, da alle kolonisierten Kinder erfolgreich mit Mupirocin-Nasensalbe dekolonisiert werden konnten (CHRISTOPH et al., 2013; MURILLO et al., 2010).

Betrachtet man diese Studien, sollte eine Prozentzahl von 94% für MRSA Screening und 77% für das Screening auf MSSA kritisch hinterfragt und darauf hingewiesen werden, dass ein Screening sowohl auf MRSA als auch auf MSSA generell durchzuführen ist.

Die Auswertung des Surveys ergab weiterhin, dass in 75% der Kliniken Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) im routinemäßigen Kolonisationsscreenings erfasst werden, obwohl hierfür vonseiten der KRINKO keine Empfehlung für Frühgeborene vorliegt. VRE bedingte invasive Infektionen sind in der neonatologischen Intensivmedizin sehr selten und über die vergangenen Jahre rückläufig. Die Inzidenz der VRE-Infektionen sank NEO-KISS Daten zufolge in den Kalenderjahren 2007-2011 von 1.47 auf 0.16 pro 1.000 Patienten (CHRISTOPH et al., 2013).

Ampicillin-sensible Enterokokken gehören zur normalen Darmflora des Menschen. Christoph et al. zufolge ist ein VRE-Screening nach dem heutigen Stand des Wissens erforderlich, wenn es bei einem Patienten einer NICU zu einer Infektion durch VRE gekommen ist.

Zwar bestünde bei VRE ein hohes Risiko für eine nosokomiale Transmission und das Spektrum potentiell lebensbedrohlicher VRE-Infektionen sowie die restriktiven Therapieoptionen machten VRE zu einem ernst zu nehmenden Erreger, jedoch sei durch die geringe Inzidenz von VRE-Bakteriämien deren Aufnahme in das Routinescreening erst dann erforderlich, wenn VRE aus einer klinischen Probe (bei Infektion) isoliert wurde (CHRISTOPH et al., 2013). Daher ist der Anteil von 75% aller teilnehmenden NICU, die routinemäßig auf VRE screenen, kritisch zu hinterfragen.

Für die mit dem Screening verbundenen Aspekte und nachfolgenden Konsequenzen zeigte die Auswertung, ähnlich wie vorherige Studien, nach wie vor bestehende Limitationen auf.

Diese Mängel stehen v.a. mit der unzureichenden baulichen Situation vieler Kliniken in Zusammenhang, die eine empfehlungskonforme Umsetzung der Hygiene- und Isolationsmaßnahmen nicht erlauben.

Bei der Frage nach den baulich-funktionellen Eignungen der eigenen NICU für die von der KRINKO vorgegebenen Isolierungsmaßnahmen sehen 43 % (n=33) diese in ihrer Klinik als ungeeignet an.

Weiterhin zeigte die Auswertung, dass in 9% (n=7) Kliniken (siehe 4.1.7. Tabelle 14) das Hygienepersonal nur bei „besonderem Anlass“ (wurde in der Fragestellung nicht weiter spezifiziert) über die Ergebnisse des Kolonisationsscreenings informiert wird. Das Hygienefachpersonal soll jedoch immer über die aktuellen Ergebnisse des Kolonisationsscreenings informiert sein, da die Beurteilung der Befundberichte stets interdisziplinär zu erfolgen hat (KRINKO, 2013b; ROBERT KOCH-INSTITUT, 2013b).

Weiterhin zu diskutieren ist eine routinemäßige Durchführung des Screenings zweimal pro Woche, wie es in 9% (n=7) der Kliniken durchgeführt wird. Eine zweimal wöchentliche Durchführung des Screenings wird grundsätzlich nicht empfohlen, sondern sollte/ kann vorübergehend bei v.a. vermehrte nosokomiale Transmission oder in Ausbruchssituationen für bestimmte Erreger über einen gewissen Zeitraum eingeführt werden. Eine routinemäßige zweimal wöchentliche Durchführung führt zu einer extensivierten Fülle an Befunden und zu relevanten Mehrkosten für die Klinik.

In der „Ergänzenden Empfehlung der KRINKO zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g“ (KRINKO, 2013b) aus dem Jahre 2013 heißt es:

*„Es ist eine ungelöste Frage, ob eine Probenentnahme in einem kürzeren Intervall von Nutzen wäre; der wöchentliche Abstand wird empfohlen, um neu aufgetretene Kolonisationen zeitnah zu erkennen. Bei Verdacht auf nosokomiale Transmissionen oder auf einen Infektionsausbruch muss ggf. in Absprache mit dem Krankenhaushygieniker und den diagnostischen Mikrobiologen das Intervall des Screenings verkürzt werden.“*

Daneben wird das Screening von der KRINKO für **intensivmedizinisch** behandelte Früh- und Neugeborene empfohlen (siehe 2.1.). In vielen Kliniken wird das Screening auch nach der intensivpflichtigen Behandlungsphase außerhalb der Intensivstation weitergeführt. Hieraus ergeben sich erhebliche Probleme, weil nur im Intensivbereich eine 1:1 oder 1:2 Behandlung durch spezialisiertes Pflegepersonal gewährleistet ist. Bei einem Betreuungsschlüssel von 1:5 oder mehr kommt es zu vermehrten nosokomialen Übertragungen, die jedoch aufgrund des verbesserten Allgemeinzustandes der Kinder und den fehlenden invasiven Maßnahmen (Gefäßkatheter, Beatmung usw.) viel seltener Infektionen nach sich ziehen.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist die Untersuchung der Eltern MRSA und MRGN besiedelter Frühgeborener. Bei Besiedlung des Frühgeborenen mit MRSA wird eine zeitnahe Untersuchung der Eltern empfohlen, da auch die Eltern bei einer MRSA Besiedlung dekolonisiert werden sollten (CHRISTOPH et al., 2013; KRAUS-HAAS et al., 2015b).

Bei MRGN kann ein Elternscreening erwogen werden; hier sollte eine Besiedlung der Mutter aber bereits mittels Vaginalabstrich präpartum detektiert werden. Nach Laux et al. (Neonatologie Asklepios Klinik, Hamburg) sind besiedelte Mütter eine wichtige Quelle für MRE auf NICU (ca. 6% aller Nachweise bei Frühgeborenen gingen auf die besiedelte Mutter zurück) (LAUX et al., 2013). Über einen Zeitraum von 12 Monaten identifizierten die Autoren 23 Familien, bei denen mindestens ein Familienmitglied mit MRGN besiedelt war (LAUX et al., 2013).

Die Berichterstattung der Ergebnisse des Kolonisationsscreenings wirft einen weiteren Diskussionspunkt auf. Im Dokument „Aspekte der mikrobiologischen Diagnostik im Rahmen der Prävention von nosokomialen Infektionen“ hat die KRINKO kommentiert:

*„Eine effiziente Infektionskontrolle erfordert zweifellos eine schnelle Kommunikation aktueller mikrobiologischer Befunde und eine enge Zusammenarbeit bei sich daraus ergebenden Maßnahmen der Prävention, aber auch der antimikrobiellen Therapie.“*  
(KRINKO, 2013a)

Hieraus ergebe sich eine „mindestens monatliche Übermittlung der Listen mit den zu erfassenden Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (§ 4 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe b in Verbindung mit § 23 Abs. 4 IfSG)“ vonseiten des diagnostischen Labors an die Kliniker (KRINKO, 2013b). Betrachtet man die „Ergänzende Empfehlung der KRINKO zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g“ aus dem Jahre 2013 (KRINKO, 2013b), so gehen die interdisziplinären Kommunikationsaufgaben zwischen dem mikrobiologischen Labor und den behandelnden Ärzten über einen monatlichen Ergebnisbericht deutlich hinaus.

Ein wöchentliches mikrobiologisches Screening lässt sich nur dann rechtfertigen, wenn die Befunde einmal wöchentlich durchgesehen und bei Auffälligkeiten interdisziplinär besprochen werden. Insofern ist der Nutzen einer lediglich zweiwöchentlichen, monatlichen oder vierteljährlichen Berichterstattung zu hinterfragen, die jedoch in 29% der teilnehmenden Kliniken so vorgesehen ist. Zwischen den Nachweisen nosokomial übertragener Isolate bei unterschiedlichen Patienten können andererseits Wochen bis Monate liegen (HALLER et al., 2015; HÄRTEL et al., 2012a). Daher ist auch die regelmäßige Übermittlung von Ergebnisberichten nötig, die kumulative Ergebnisse im längeren zeitlichen Verlauf darstellen (z.B. 1 Monat und 3 Monate)(KRINKO, 2013b).

### 5.5. Schlussfolgerung und Limitationen

Die Auswertung des Surveys zeigt die konsequente Umsetzung des Kolonisationsscreenings in nahezu allen teilnehmenden NICUs, wobei es erhebliche strukturell organisatorische Unterschiede im Ablauf, in der Präanalytik und bei den Erregern gibt, auf die das Screening abzielt. Trotz weiterhin limitierter wissenschaftlicher Evidenz für den präventiven Nutzen des Kolonisationsscreenings zeigte die Literatursuche, dass die meisten Neonatologen die hierdurch gewonnene Information als hilfreich zur Steuerung der Antibiotikatherapie bei LOS und zur frühzeitigen Erkennung und Eindämmung nosokomialer Übertragungen ansehen (LITZ et al., 2018).

Der Fragebogen und die daraus resultierenden Auswertungen der Angaben weisen einige Limitationen auf.

Für einen Fragebogen dieser Art war die Zahl der teilnehmenden Kliniken bemessen an der Gesamtzahl neonatologischer Intensivpflegeeinheiten in Deutschland (insgesamt 231 Zentren) relativ hoch; allerdings bleibt die Frage offen, wie die nicht teilnehmenden NICUs die hier untersuchten Maßnahmen in der klinischen Praxis durchführen..

Auf Grundlage der vorliegenden Dissertationsschrift und der Auswertungen kann keine Aussage zur tatsächlichen Compliance mit den von den Kliniken angegebenen internen Therapiestandards getroffen werden. Es konnten lediglich Schlussfolgerungen hinsichtlich angewandter Standards und Unterschiede hinsichtlich der abgefragten Items zwischen universitären und nicht-universitären Einrichtungen getroffen werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Adams-Chapman I (2012) Long-term impact of infection on the preterm neonate. *Semin Perinatol* 36:462-470
2. Ammon A (2007) Vorgehen bei Ausbrüchen nosokomialer Infektionen. *Krankenhhyg up2date* 2(3):217-232
3. Anthony M, Bedford-Russell A, Cooper T, Fry C, Heath PT, Kennea N, McCartney M, Patel B, Pollard T, Sharland M, Wilson P (2013) Managing and preventing outbreaks of Gram-negative infections in UK neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 98:F549-553
4. Arbeitsgruppe KRINKO-BfArM-RKI (2016) Bericht der Arbeitsgruppe KRINKO-BfArM-RKI: Zu spezifischen Fragen bezüglich Rekonstitution, Zubereitung und Applikation von Arzneimitteln und Infusionslösungen sowie zur Hautantiseptik. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin* Nr. 20:173-178
5. Austin P, Elia M (2013) Improved aseptic technique can reduce variable contamination rates of ward-prepared parenteral doses. *J Hosp Infect* 83:160-163
6. Austin PD, Hand KS, Elia M (2015) Systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of parenteral doses prepared under aseptic techniques in clinical and pharmaceutical environments: an update. *J Hosp Infect* 91:306-318
7. Austin PD, Hand KS, Elia M (2016) Systematic review and meta-analyses of the effect of lipid emulsion on microbial growth in parenteral nutrition. *J Hosp Infect* 94:307-319
8. AWMF Leitlinie (2018) AWMF Leitlinie, bakterielle Infektionen beim Neugeborenen, Registernummer 024-008.
9. Beltempo M, Blais R, Lacroix G, Cabot M, Piedboeuf B (2017) Association of Nursing Overtime, Nurse Staffing, and Unit Occupancy with Health Care-Associated Infections in the NICU. *Am J Perinatol* 34:996-1002
10. Berger A, Rohrmeister K, Haiden N, Assadian O, Kretzer V, Kohlhauser C (2002) *Serratia marcescens* in the neonatal intensive care unit: re-emphasis of the potentially devastating sequelae. *Wien Klin Wochenschr* 114:1017-1022
11. Berthelot P, Grattard F, Patural H, Ros A, Jelassi-Saoudin H, Pozzetto B, Teyssier G, Lucht F (2001) Nosocomial colonization of premature babies with *Klebsiella oxytoca*: probable role of enteral feeding procedure in transmission and control of the outbreak with the use of gloves. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22:148-151
12. Bhakdi S, Kramer 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
13. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ (2013) Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am* 60:367-389
14. Cantey JB, Milstone AM (2015) Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clin Perinatol* 42:1-16, vii
15. Cantey JB (2016) Optimizing the Use of Antibacterial Agents in the Neonatal Period. *Paediatr Drugs* 18:109-122
16. Cantey JB, Wozniak PS, Pruszynski JE, Sanchez PJ (2016) Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis* 16:1178-1184
17. Cantey JB, Huffman LW, Subramanian A, Marshall AS, Ballard AR, Lefevre C, Sagar M, Pruszynski JE, Mallett LH (2017) Antibiotic Exposure and Risk for Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 181:289-293 e281
18. Chiu CH, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG, Puopolo KM (2011) Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 30:273-278

19. Christoph J, Dame C, Eckmanns T, Gärtner B, Geffers C, Gille C, Härtel C, Haller S, Hartl D, Kraus-Haas M, Marschal M, Müller A, von Müller L, Simon A (2013) Risikocharakterisierung intensivmedizinisch behandelter Früh- und Neugeborener und Daten zur Ist-Situation in deutschen neonatologischen Intensivpflegestationen 2013 - Fachliche Erläuterungen zu folgender Empfehlung: Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen Ergänzen die Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut, Berlin zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g aus dem Jahr 2007 und 2012 (Epidemiologisches Bulletin 42/2013). Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin Supplement zu Ausgabe 42
20. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR (2006) Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics* 117:67-74
21. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK, Jr., Fowler VG, Jr., Wade KC, Alexander BD, Worley G, Goldstein RF, Smith PB (2007) Mortality and neurodevelopmental outcome after *Staphylococcus aureus* bacteremia in infants. *Pediatr Infect Dis J* 26:1159-1161
22. Council of Europe CoM (2016) Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use. [https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution\\_cm\\_res\\_2016\\_2\\_good\\_reconstitution\\_practices\\_in\\_health\\_care\\_establishments\\_for\\_medicinal\\_products\\_for\\_parenteral\\_use.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_2_good_reconstitution_practices_in_health_care_establishments_for_medicinal_products_for_parenteral_use.pdf)
23. Dawczynski K, Schleussner E, Dobermann H, Proquitte H (2017) [Infection Prevention in Premature Infants and Newborns in Thuringia: Implementation of Recommendation of the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO)]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 221:30-38
24. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN (2000) An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 355:973-978
25. Delaney HM, Wang E, Melish M (2013) Comprehensive strategy including prophylactic mupirocin to reduce *Staphylococcus aureus* colonization and infection in high-risk neonates. *J Perinatol* 33:313-318
26. 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 beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E). *J Antimicrob Chemother* 69:2230-2237
27. Denkel LA, Gastmeier P, Piening B (2015) To screen or not to screen mothers of preterm infants for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E). *J Perinatol* 35:893-894
28. DGPI (2014) Infektionspräventives Vorgehen bei Nachweis von MRGN im Kindesalter - Empfehlung der Arbeitsgruppe MRGN der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) und des Paed IC Projektes. *Hygiene & Medizin* 39:392-399
29. DGPI, Berner R, Bialek R, Forster J, Härtel C, Heining U, Huppertz H-I, Liese JG, Nadal D, Simon A (2018) DGPI (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V.) Handbuch, Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, Vol 7, 6 edn (Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag).
30. Dien Bard J, McElvania TeKippe E (2016) Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. *J Clin Microbiol* 54:1418-1424
31. Ericson JE, Popoola VO, Smith PB, Benjamin DK, Fowler VG, Benjamin DK, Jr., Clark RH, Milstone AM (2015a) Burden of Invasive *Staphylococcus aureus* Infections in Hospitalized Infants. *JAMA Pediatr* 169:1105-1111
32. Ericson JE, Thaden J, Cross HR, Clark RH, Fowler VG, Jr., Benjamin DK, Jr., Cohen-Wolkowicz M, Hornik CP, Smith PB (2015b) No survival benefit with empirical vancomycin therapy for coagulase-negative staphylococcal bloodstream infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 34:371-375
33. Faust K, Göpel W, Herting E, Härtel C (2011) Sepsis bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht - Epidemiologie, Risikofaktoren und Präventionsstrategien. *Chemotherapie Journal* 20:1-8

34. Fernando AM, Heath PT, Menson EN (2008) Antimicrobial policies in the neonatal units of the United Kingdom and Republic of Ireland. *J Antimicrob Chemother* 61:743-745
35. Fonzo-Christe C, Guignard B, Zaugg C, Coehlo A, Posfay-Barbe KM, Gervais A, Desmeules J, Rollason V, Combescure C, Corbelli R, Rimensberger P, Pfister R, Bonnabry P (2014) Impact of clinical decision support guidelines on therapeutic drug monitoring of gentamicin in newborns. *Ther Drug Monit* 36:656-662
36. Francis S, Khan H, Kennea N (2012) Infection control in United Kingdom neonatal units: variance in practice and the need for an evidence base. *Journal of Infection Prevention* 13:158-162
37. Frymoyer A, Hersh AL, El-Komy MH, Gaskari S, Su F, Drover DR, Van Meurs K (2014) Association between vancomycin trough concentration and area under the concentration-time curve in neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 58:6454-6461
38. Gastmeier P, Loui A, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Zuschneid I, Sohr D, Behnke M, Obladen M, Vonberg RP, Ruden H (2007) Outbreaks in neonatal intensive care units - they are not like others. *Am J Infect Control* 35:172-176
39. Gastmeier P (2014) *Serratia marcescens*: an outbreak experience. *Front Microbiol* 5:81
40. Geffers C, Haller S, Heller G, Gortner L, Göpel W, Bühner C (2014) Nosokomiale Infektionen bei Neugeborenen - Wo stehen wir in Deutschland? *Monatsschr Kinderheilkd* 162:385-393
41. Gortner L (2013) Nosocomial infections in very preterm neonates -- improvements by further scientific research or discussions in talk shows? *Klin Padiatr* 225:55-56
42. Gortner L, Meyer S, Sitzmann F (2018) *Duale Reihe-Pädiatrie; 5. überarbeitete Auflage 2018; S.157-165* (Stuttgart, Thieme).
43. Graham PL, 3rd, 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
44. Gross I, Gordon O, Abu Ahmad W, Benenson S, Piatkowski BS, Eventov-Friedman S, Hashavya S (2018) Yield of Anaerobic Blood Cultures in Pediatric Emergency Department Patients. *Pediatr Infect Dis J* 37:281-286
45. Haase R, Voigt P, Kekule A, Worlitzsch D, Schmidt F, Korholz D (2013) [Results of surveillance cultures on a neonatal intensive care unit: a retrospective analysis]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 217:56-60
46. Haase R, Worlitzsch D, Schmidt F, Kulka R, Kekule AS, Korholz D (2014) Colonization and infection due to multi-resistant bacteria in neonates: a single center analysis. *Klin Padiatr* 226:8-12
47. Haller S, Eller C, Hermes J, Kaase M, Steglich M, Radonic A, Dabrowski PW, Nitsche A, Pfeifer Y, Werner G, Wunderle W, Velasco E, Abu Sin M, Eckmanns T, Nubel U (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
48. Hansen S, Stamm-Balderjahn S, Zuschneid I, Behnke M, Ruden H, Vonberg RP, Gastmeier P (2007) Closure of medical departments during nosocomial outbreaks: data from a systematic analysis of the literature. *J Hosp Infect* 65:348-353
49. Harder T, Seidel J, Eckmanns T, Weiss B, Haller S (2017) Predicting late-onset sepsis by routine neonatal screening for colonisation by gram-negative bacteria in neonates at intensive care units: a protocol for a systematic review. *BMJ Open* 7:e014986
50. Härtel C, Faust K, Avenarius S, Bohnhorst B, Emeis M, Gebauer C, Groneck P, Heitmann F, Hoehn T, Hubert M, Kribs A, Kuster H, Laux R, Mogel M, Müller D, Olbertz D, Roll C, Siegel J, Stein A, Vochem M, Weller U, von der Wense A, Wieg C, Wintgens J, Hemmelmann C, Simon A, Herting E, Göpel W (2012a) Epidemic Microclusters of Blood-Culture Proven Sepsis in Very-Low-Birth Weight Infants: Experience of the German Neonatal Network. *PLoS One* 7:e38304
51. Härtel C, Simon A, Geffers C, Schaper A, Herting E, Göpel W (2012b) German Neonatal Network (GNN) (2013) Nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen - Umsetzung der KRINKO-Empfehlungen im Deutschen Frühgeborenenennetzwerk. *Monatsschr Kinderheilkd* 161:27-33
52. Härtel C, Gille C, Orlikowsky T (2014) Kolonisation oder Infektion bei Früh- und Neugeborenen - Warum sind sie so gefährdet? *Monatsschr Kinderheilkd* 162:394-402

53. Härtel C, Hartz A, Bahr L, Gille C, Gortner L, Simon A, Orlikowsky T, Muller A, Korner T, Henneke P, Haase R, Zemlin M, Viemann D, Gebauer C, Thome U, Ziegler A, Rupp J, Herting E, Gopel W (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
54. Hemels MA, van den Hoogen A, Verboon-Maciolek MA, Fleer A, Krediet TG (2011) A seven-year survey of management of coagulase-negative staphylococcal sepsis in the neonatal intensive care unit: vancomycin may not be necessary as empiric therapy. *Neonatology* 100:180-185
55. Hensel KO, van den Bruck R, Klare I, Heldmann M, Ghebremedhin B, Jenke AC (2017) Nursing staff fluctuation and pathogenic burden in the NICU - effective outbreak management and the underestimated relevance of non-resistant strains. *Sci Rep* 7:45014
56. Herbig S, Kaiser V, Maurer J, Taylor L, Thiesen J, Krämer I (2013) ADKA-Leitlinie: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia Version vom 12.12.2012. *Krankenhauspharmazie* 34:93-106
57. Holzmann-Pazgal G, Khan AM, Northrup TF, Domonoske C, Eichenwald EC (2015) Decreasing vancomycin utilization in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 43:1255-1257
58. Hoque MM, Ahmed AS, Chowdhury MA, Darmstadt GL, Saha SK (2006) Septicemic neonates without lumbar puncture: what are we missing? *J Trop Pediatr* 52:63-65
59. Isaacman DJ, Karasic RB, Reynolds EA, Kost SI (1996) Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. *J Pediatr* 128:190-195
60. Jean-Baptiste N, Benjamin DK, Jr., Cohen-Wolkowicz M, Fowler VG, Jr., Laughon M, Clark RH, Smith PB (2011) Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32:679-686
61. Jochum F, Krohn K, Kohl M, Loui A, Nomayo A, Koletzko B, Committee DS (2014) S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE), die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und die Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI): Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 39:e99-e147
62. Johnson J, Quach C (2017) Outbreaks in the neonatal ICU: a review of the literature. *Curr Opin Infect Dis* 30:395-403
63. Jorch G, Hübler A (2010) *Neonatalogie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York).
64. Karłowicz MG, Buescher ES, Surka AE (2000) Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics* 106:1387-1390
65. Kent A, Kortsalioudaki C, Monahan IM, Bielicki J, Planche TD, Heath PT, Sharland M (2016) Neonatal gram-negative infections, antibiotic susceptibility and clinical outcome: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* Mar 7. pii: fetalneonatal-2015-309554
66. Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O (2008) Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 9:186-191
67. Kraus-Haas M, Mielke M, Simon A (2015a) [Update on outbreaks reported from neonatal intensive care units: *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa*]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 58:308-322
68. Kraus-Haas M, Mielke M, Simon A (2015b) [Update on outbreaks reported from neonatal intensive care units (2010-2013): *Staphylococcus aureus*]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 58:323-338
69. KRINKO (2007) Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g-Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention(KRINKO) beim Robert Koch-Institut, Berlin. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50:1265-1303

70. KRINKO (2009) Personelle und organisatorische Voraussetzungen zur Prävention nosokomialer Infektionen - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut, Berlin. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 53:951-962
71. KRINKO (2011) Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut, Berlin: Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin 12. September 2011:337-339
72. KRINKO (2012a) Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut, Berlin. Ergänzende Empfehlung (2012) zur „Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g“ (2007). Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin:13-15
73. KRINKO (2012b) Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen -Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI), Berlin. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 55:1311-1354
74. KRINKO (2013a) Kommentar der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut, Berlin : Aspekte der mikrobiologischen Diagnostik im Rahmen der Prävention von nosokomialen Infektionen. Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin Nr.19:171-172
75. KRINKO (2013b) Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen -Ergänzende Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut, Berlin, zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g aus dem Jahr 2007 und 2012. Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin Nr. 42:421-433
76. KRINKO (2014) Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut, Berlin: Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 57:696–732
77. KRINKO (2017) Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen: Hinweise zur Blutkulturdiagnostik. Informativer Anhang 1 zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut, Berlin. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 60:216–230
78. KRINKO (2018) Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen bei Früh- und Neugeborenen - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut, Berlin. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 61
79. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M (2015) Bacterial meningitis in infants. Clin Perinatol 42:29-45, vii-viii
80. Lancaster DP, Friedman DF, Chiotos K, Sullivan KV (2015) Blood Volume Required for Detection of Low Levels and Ultralow Levels of Organisms Responsible for Neonatal Bacteremia by Use of Bactec Peds Plus/F, Plus Aerobic/F Medium, and the BD Bactec FX System: an In Vitro Study. J Clin Microbiol 53:3609-3613
81. Laux R, Wirtz S, Huggert S, Ilchmann C (2013) Relevance of Parents as Source for Contamination of Neonates with Multiresistant Gram-Negative Pathogens(MRGN). Z Geburtshilfe Neonatol 217:61-64
82. Lestner JM, Hill LF, Heath PT, Sharland M (2016) Vancomycin toxicity in neonates: a review of the evidence. Curr Opin Infect Dis 29:237-247
83. Lindner W, Essig A, Hummler H, Reister F, von Baum H (2016) Mikrobiologisches Screening bei Frühgeborenen - Ergebnisse und Konsequenzen für das Hygienemanagement. Monatsschr Kinderheilkd 164:805-812

84. Litz JE, Zemlin M, Simon A (2018) DGKJ-P025 Abstract: Umsetzung des Kolonisationsscreenings an deutschen Neugeborenenintensivstationen. *Monatsschr Kinderheilkd* 166:95-173 Suppl 2/2018:117
85. Lutsar I, Chazallon C, Carducci FI, Trafojer U, Abdelkader B, de Cabre VM, Esposito S, Giaquinto C, Heath PT, Ilmoja ML, Katragkou A, Lascoux C, Metsvaht T, Mitsiakos G, Netzer E, Pagni L, Roilides E, Saidi Y, Sarafidis K, Sharland M, Usonis V, Aboulker JP (2014) Current management of late onset neonatal bacterial sepsis in five European countries. *Eur J Pediatr* 173:997-1004
86. Manzoni P, De Luca D, Stronati M, Jacqz-Aigrain E, Ruffinazzi G, Luparia M, Tavella E, Boano E, Castagnola E, Mostert M, Farina D (2013) Prevention of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Perinatol* 30:81-88
87. Messbarger N, Neemann K (2017) Role of Anaerobic Blood Cultures in Neonatal Bacteremia. *J Pediatric Infect Dis Soc*
88. Milstone AM, Koontz DW, Voskertchian A, Popoola VO, Harrelson K, Ross T, Aucott SW, Gilmore MM, Carroll KC, Colantuoni E (2015) Treating Parents to Reduce NICU Transmission of *Staphylococcus aureus* (TREAT PARENTS) trial: protocol of a multisite randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open* 5:e009274
89. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M (2011) Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 96:F4-8
90. Müller A, Berner R, Bartmann P (2014) Nosokomiale Sepsis bei sehr kleinen Frühgeborenen - Diagnostik und Therapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 162:411-419
91. Murillo JL, Cohen M, Kreiswirth B (2010) Results of nasal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* during a neonatal intensive care unit outbreak. *Am J Perinatol* 27:79-81
92. Ness MJ, Davis DM, Carey WA (2013) Neonatal skin care: a concise review. *Int J Dermatol* 52:14-22
93. Neumeister B, Kastner S, Conrad S, Klotz G, Bartmann P (1995) Characterization of coagulase-negative staphylococci causing nosocomial infections in preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14:856-863
94. Nour I, Eldeglia HE, Nasef N, Shouman B, Abdel-Hady H, Shabaan AE (2017) Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Gram-negative late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 97:52-58
95. Novitsky A, Tuttle D, Locke RG, Saiman L, Mackley A, Paul DA (2015) Prolonged early antibiotic use and bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Am J Perinatol* 32:43-48
96. NRZ (2016) Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ): Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen).
97. Patel SJ, Green N, Clock SA, Paul DA, Perlman JM, Zaoutis T, Ferng YH, Alba L, Jia H, Larson EL, Saiman L (2017) Gram-Negative Bacilli in Infants Hospitalized in The Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatric Infect Dis Soc* 6:227-230
98. Pauwels S, Allegaert K (2016) Therapeutic drug monitoring in neonates. *Arch Dis Child* 101:377-381
99. Peterson LR (2005) Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance. *Clin Microbiol Infect* 11:4-16
100. Pierce R, Lessler J, Popoola VO, Milstone AM (2017) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) acquisition risk in an endemic neonatal intensive care unit with an active surveillance culture and decolonization programme. *J Hosp Infect* 95:91-97
101. Pineda LC, Watt KM (2015) New antibiotic dosing in infants. *Clin Perinatol* 42:167-176, ix-x
102. Polin RA (2012) Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 129:1006-1015
103. Popoola VO, Budd A, Wittig SM, Ross T, Aucott SW, Perl TM, Carroll KC, Milstone AM (2014) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infections in a neonatal intensive care unit despite active surveillance cultures and decolonization: challenges for infection prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35:412-418

104. Popoola VO, Colantuoni E, Suwantarant N, Pierce R, Carroll KC, Aucott SW, Milstone AM (2016) Active Surveillance Cultures and Decolonization to Reduce *Staphylococcus aureus* Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37:381-387
105. Reichert F, Piening B, Geffers C, Gastmeier P, Bührer C, Schwab F (2016) Pathogen-Specific Clustering of Nosocomial Blood Stream Infections in Very Preterm Infants. *Pediatrics* 137:e 20152860
106. Ringenberg T, Robinson C, Meyers R, Degnan L, Shah P, Siu A, Sturgill M (2015) Achievement of Therapeutic Vancomycin Trough Serum Concentrations with Empiric Dosing in Neonatal Intensive Care Unit Patients. *Pediatr Infect Dis J* 34:742-747
107. Robert Koch-Institut (2013a) Nosokomialer Ausbruch durch ESBL-bildende *Klebsiella pneumoniae* im Zentrum für Kinderheilkunde Klinikum Bremen-Mitte 2011-2012. Abschlussbericht- (Datenstand vom 16052012) Vorgelegt Oktober 2013
108. Robert Koch-Institut (2013b) Bekanntmachung des Robert Koch-Institutes: Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Fortschreibung der Liste der gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe b in Verbindung mit § 23 Abs. 4 IfSG zu erfassenden nosokomialen Infektionen und Krankheitserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56:580-583
109. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Jr., Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP (2009) Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 29:1275-1279
110. Saiman L (2016) Success of Targeted Strategies to Reduce Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37:388-389
111. Scheithauer S, Simon A (2015) Mikrobiologisches Kolonisationscreening bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. *Krankenhaushygiene up2date* 10:265-274
112. Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, Duenas GV, Bennett MV, Gould JB (2015) Neonatal intensive care unit antibiotic use. *Pediatrics* 135:826-833
113. Schulz-Stubner S, Zimmer P, Leonards P, Knipp U, Michels H, Kunitz O, Thomas W (2015) [Colonization-outbreak of two clonally different strains of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 58:190-196
114. 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
115. 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* 99:367-380
116. Shane AL, Hansen NI, Stoll BJ, Bell EF, Sanchez PJ, Shankaran S, Laptook AR, Das A, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schrag SJ, Higgins RD (2012) Methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia and meningitis in preterm infants. *Pediatrics* 129:e914-922
117. Shane AL, Stoll BJ (2013) Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 30:131-141
118. Shoji K, Komuro H, Watanabe Y, Miyairi I (2013) The utility of anaerobic blood culture in detecting facultative anaerobic bacteremia in children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 76:409-412
119. Simon A, Tutdibi E, Gortner L (2011) Beatmungsassoziierte Pneumonie bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 159:224-232
120. 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
121. Simon A, von Both U, Hufnagel M, Huebner J (2018) Antibiotic Stewardship in der Kinder- und Jugendmedizin. *Monatsschr Kinderheilkd* 166:48-56

122. Singh K, Gavin PJ, Vescio T, Thomson Jr RB, Jr., Deddish RB, Fisher A, Noskin GA, Peterson LR (2003) Microbiologic surveillance using nasal cultures alone is sufficient for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in neonates. *J Clin Microbiol* 41:2755-2757
123. Smith A, Saiman L, Zhou J, Della-Latta P, Jia H, Graham PL, 3rd (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
124. Smith PB, Cotten CM, Garges HP, Tiffany KF, Lenfestey RW, Moody MA, Li JS, Benjamin DK, Jr. (2006) A comparison of neonatal Gram-negative rod and Gram-positive cocci meningitis. *J Perinatol* 26:111-114
125. Smulders CA, van Gestel JP, Bos AP (2013) Are central line bundles and ventilator bundles effective in critically ill neonates and children? *Intensive Care Med* 39:1352-1358.
126. Srinivasan L, Harris MC, Shah SS (2012) Lumbar puncture in the neonate: challenges in decision making and interpretation. *Semin Perinatol* 36:445-453
127. Stapleton PJ, Murphy M, McCallion N, Brennan M, Cunney R, Drew RJ (2016) Outbreaks of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in neonatal intensive care units: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 101:F72-78
128. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK (2004) To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics* 113:1181-1186
129. Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW, Lee KS, Dobson S, Lee SK, Shah PS (2016) Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatr* 170:1181-1187
130. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB (2012) Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 39:61-68
131. Troger B, Goepel W, Faust K, Muller T, Jorch G, Felderhoff-Muser U, Gortner L, Heitmann F, Hoehn T, Kribs A, Laux R, Roll C, Emeis M, Mogel M, Siegel J, Vochem M, von der Wense A, Wieg C, Herting E, Härtel C (2014) Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J* 33:238-243
132. Tsai MH, Chu SM, Hsu JF, Lien R, Huang HR, Chiang MC, Fu RH, Lee CW, Huang YC (2014a) Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics* 133:e322-329
133. Tsai MH, Hsu JF, Chu SM, Lien R, Huang HR, Chiang MC, Fu RH, Lee CW, Huang YC (2014b) Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 33:e7-e13
134. Tschudin-Sutter S, Lucet JC, Mutters NT, Tacconelli E, Zahar JR, Harbarth S (2017) Contact Precautions for Preventing Nosocomial Transmission of Extended-Spectrum beta Lactamase-Producing *Escherichia coli*: A Point/Counterpoint Review. *Clin Infect Dis* 65:342-347
135. Tuffs A (2011) Poor hospital hygiene is blamed for deaths of three babies in Bremen. *BMJ* 343:d7396
136. Tuffs A (2012) Neonatal ward in Bremen is closed down again after two more deaths of babies. *BMJ* 344:e1680
137. van Herk W, el Helou S, Janota J, Hagmann C, Klingenberg C, Staub E, Giannoni E, Tissieres P, Schlapbach LJ, van Rossum AM, Pilgrim SB, Stocker M (2016) Variation in Current Management of Term and Late-preterm Neonates at Risk for Early-onset Sepsis: An International Survey and Review of Guidelines. *Pediatr Infect Dis J* 35:494-500
138. Vella-Brincat JW, Begg EJ, Robertshawe BJ, Lynn AM, Borrie TL, Darlow BA (2011) Are gentamicin and/or vancomycin associated with ototoxicity in the neonate? A retrospective audit. *Neonatology* 100:186-193
139. Verstraete EH, Mahieu L, De Coen K, Vogelaers D, Blot S (2016) Impact of healthcare-associated sepsis on mortality in critically ill infants. *Eur J Pediatr* 175:943-952
140. Weber CD (2016) Applying Adult Ventilator-associated Pneumonia Bundle Evidence to the Ventilated Neonate. *Adv Neonatal Care* 16:178-190

141. Wirtschafter DD, Padilla G, Suh O, Wan K, Trupp D, Fayard EE (2011) Antibiotic use for presumed neonatally acquired infections far exceeds that for central line-associated blood stream infections: an exploratory critique. *J Perinatol* 31:514-518
142. Wisgrill L, Zizka J, Unterasinger L, Rittenschober-Bohm J, Waldhor T, Makristathis A, Berger A (2017) Active Surveillance Cultures and Targeted Decolonization Are Associated with Reduced Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infections in VLBW Infants. *Neonatology* 112:267-273
143. Yaacobi N, Bar-Meir M, Shchors I, Bromiker R (2015) A prospective controlled trial of the optimal volume for neonatal blood cultures. *Pediatr Infect Dis J* 34:351-354
144. Zaidi AK, Knaut AL, Mirrett S, Reller LB (1995) Value of routine anaerobic blood cultures for pediatric patients. *J Pediatr* 127:263-268
145. Ziegler R, Schäfer S (2015) Das mikrobiologische Kolonisationscreening bei Neu-und Frühgeborenen - Klinischer Nutzen oder nur Kosten? *Krankenhaushygiene up2date* 10:9-23

## 7. Publikation/ Dank

### 7.1. Publikation, Vorträge, Auszeichnungen

#### 7.1.1. Publikation

**Litz JE**, Goedicke-Fritz S, Hartel C, Zemlin M, Simon A (2019): **Management of early- and late-onset sepsis: results from a survey in 80 German NICUs.** Infection  
(<https://doi.org/10.1007/s15010-018-1263-9>)

#### 7.1.2. Postervortrag

**Litz JE** (Vortragende), Zemlin M, Simon A:

**„Umsetzung des Kolonisationsscreenings an deutschen Neugeborenenintensivstationen“** (e-Posterpräsentation) -114. Jahrestagung der DGKJ (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.) ; September 2018, CCL Leipzig.

#### 7.1.3. Wissenschaftliche Auszeichnungen

Der Vortrag mit dem e-Poster „Umsetzung des Kolonisationsscreenings an deutschen Neugeborenenintensivstationen“ (s.o.) wurde mit dem dritten Platz beim Posterpreis der DGKJ im Rahmen der 114.Jahrestagung der DGKJ (September 2018, Leipzig) ausgezeichnet.

## 7.2. Dank

An dieser Stelle möchte ich meinen persönlichen Dank denjenigen Personen widmen, ohne die die Fertigstellung dieser Dissertationsschrift nicht zustande gekommen wäre.

Außerordentlichen Dank für die Bereitstellung und Betreuung dieser Arbeit, für seine stets freundliche Hilfe und seine Anregungen, die mir einen kritischen Zugang zu der Thematik eröffneten, widme ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Michael Zemlin. Der stets konstruktive Austausch, das Vertrauen in meine Person und die motivierenden Gespräche und Mails haben mir in jeder Phase dieser Dissertation sehr geholfen.

Mein weiterer ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Arne Simon für die umfangreiche Betreuung und Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Dissertationsschrift. Die zahlreichen Treffen, die stets umgehende und zeitnahe Beantwortung meiner Fragen, die Bereitstellung von Lektüre und viele andere Hilfestellungen waren eine große Hilfe. Vielen Dank Ihnen, Herr Prof. Simon!

Dankeschön auch an Frau Dr. rer. nat. Sybelle Goedicke-Fritz, die mich auf dem Weg hin zum Abschluss dieser Promotionsarbeit ebenfalls begleitet und unterstützt hat und mir stets beratend zur Seite stand.

Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes gilt mein Dank für die gemeinsame Abstimmung und Diskussion meiner statistischen Auswertungen.

Dank auch der Expertengruppe aus Neonatologen und pädiatrischen Infektiologen, die mir Fragebogen sowie Daten zur Verfügung gestellt und mir somit ein erhebliches Vertrauen entgegengebracht haben.

Vielen Dank an Herrn Schellinger und Herrn Kees von der Universitätsbibliothek Homburg und Saarbrücken, die mich im Umgang mit PubMed und EndNote schulten.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meinen Eltern, Birgit und Hans-Joachim Litz, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten, und mich trotz aller Gemütschwankungen stets förderten und unterstützten – Ihnen widme ich diese Arbeit. Danke Mama und Papa!

## Anhang

### Fragebogen

„Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen aus der neonatologischen Intensivmedizin, seit 2012 empfiehlt die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut (RKI) für intensivmedizinisch behandelte Früh- und Neugeborene ein **wöchentliches Kolonisationscreening**. 2013 wurden im Epidemiologischen Bulletin des RKI neben einer aktualisierten Monographie zur Risikocharakterisierung präzisierende Hinweise zur Durchführung und zu den krankenhaushygienischen Implikationen der Ergebnisse publiziert.

In diesem Survey, der von der Arbeitsgruppe Neonatologische Intensivmedizin in Zusammenarbeit mit weiteren Expertinnen und Experten der GNPI, der DGPM und der DGPI sowie mit dem Fachgebiet 14 des Robert Koch Instituts konzipiert wurde, möchten wir die **aktuelle Praxis des Kolonisationscreenings** erfragen und außerdem **Ihre Einschätzung als Neonatologin / Neonatologe zum Kolonisationscreening** evaluieren.

Sie benötigen zur Beantwortung aller Fragen maximal 15 Minuten.

Wir möchten Sie bitten, sich zu diesem Survey mit Ihren vollständigen Kontaktdaten anzumelden, damit wir uns bei Rückfragen direkt an Sie wenden können. Ihre Kontaktdaten werden für inhaltliche Rückfragen nur für die Dauer des Surveys (01.01.2017 – 01.06.2017) von uns gespeichert.

Selbstverständlich sind die Angaben vertraulich, die Auswertung / Zusammenstellung der Ergebnisse erfolgt anonymisiert, ein Rückschluss auf einzelne Zentren ist nicht möglich.

Allen am Survey teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten werden die kumulativen Ergebnisse nach der Auswertung mitgeteilt“.

Eingabefeld zur Anmeldung mit folgenden Kontaktdaten Name, Vorname Titel Klinik Abteilung Position E-Mail	Die Kontaktdaten werden in einer geschützten Datenbank für die zweite Runde des Surveys gespeichert (mit EV des Teilnehmers)
---	--

Art der Klinik	<input type="checkbox"/> Universitätsklinik <input type="checkbox"/> Akademisches Lehrkrankenhaus <input type="checkbox"/> Regionale Kinderklinik
Anzahl der Betten NICU	
Anzahl Aufnahmen NICU pro Jahr (2015)	
Anzahl Aufnahmen NICU mit einem Geburtsgewicht < 1500g/Jahr (2015)	

Standard der empirischen Therapie der Early-onset Sepsis bei Frühgeborenen  Mehrfachnennungen möglich	<input type="checkbox"/> Ampicillin <input type="checkbox"/> Ampicillin-Sulbactam <input type="checkbox"/> Gentamicin <input type="checkbox"/> Cefotaxim <input type="checkbox"/> Piperacillin <input type="checkbox"/> Piperacillin-Tazobactam <input type="checkbox"/> Sonstige (Text)
Standard der empirische Therapie der Late-onset Sepsis bei Frühgeborenen  Mehrfachnennungen möglich	<input type="checkbox"/> Ampicillin <input type="checkbox"/> Ampicillin-Sulbactam <input type="checkbox"/> Gentamicin <input type="checkbox"/> Cefotaxim <input type="checkbox"/> Ceftazidim <input type="checkbox"/> Piperacillin <input type="checkbox"/> Piperacillin-Tazobactam <input type="checkbox"/> Meropenem <input type="checkbox"/> Vancomycin oder Teicoplanin <input type="checkbox"/> Sonstige (Text)
Blutkultur bei V.a. Late-onset Sepsis	<input type="checkbox"/> aerob, 0,5ml <input type="checkbox"/> aerob 1ml <input type="checkbox"/> aerob und anaerob (z.B. 1-2ml aufgeteilt auf 2 Blutkulturflaschen)
Wie beurteilen Sie die Notwendigkeit einer anaeroben Blutkultur bei Frühgeborenen mit Late-onset Sepsis?	<input type="checkbox"/> immer erforderlich <input type="checkbox"/> nicht erforderlich <input type="checkbox"/> nur bei speziellen Indikationen, z.B. V.a. nekrotisierende Enterokolitis
Wie beurteilen Sie den Stellenwert einer Lumbalpunktion <sup>7</sup> bei Kindern mit Late-onset Sepsis <b>und</b> Nachweis eines Erregers in der Blutkultur (exklusive Koagulase-negative Staphylokokken)?	<input type="checkbox"/> LP immer erforderlich <input type="checkbox"/> LP nur bei begründetem Verdacht auf eine Meningitis <input type="checkbox"/> LP nur bei bestimmten Erregern, z.B. <i>Serratia spp.</i>

<sup>7</sup> Gemeint sind hier Patienten, bei denen initial bei Infektionsverdacht keine LP erfolgt ist.

Führen Sie ein Drug Monitoring (Talspiegel) durch, wenn ein Kind Gentamicin (oder ein anderes Aminoglykosid) erhält?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nur bei bestimmten Befundkonstellationen (z.B. eingeschränkte Nierenfunktion)
Wenn ja, welchen Gentamicin Talspiegel streben Sie an?	<input type="checkbox"/> < 1 mg/L <input type="checkbox"/> < 2 mg/L
Führen Sie ein Drug Monitoring (Talspiegel) durch, wenn ein Kind Vancomycin erhält?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
Wenn ja, welchen Vancomycin Talspiegel streben Sie an?	<input type="checkbox"/> < 5 mg/L <input type="checkbox"/> 5 - 10 mg/L <input type="checkbox"/> 10 - 20 mg/L
Wo werden planbare komplexe Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung (über einen zentralen Venenkatheter) zubereitet / hergestellt?	<input type="checkbox"/> auf Station vom Pflegepersonal <input type="checkbox"/> auf Station von Pharmazeutisch-technischen Assistenten <input type="checkbox"/> in der Apotheke
Führen Sie ein mikrobiologisches Kolonisationsscreening bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen durch?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein  <b>Falls Nein: Ende des Surveys</b>
Wie häufig wird das mikrobiologische Kolonisationsscreening zurzeit durchgeführt?	<input type="checkbox"/> wöchentlich <input type="checkbox"/> zweimal pro Woche <input type="checkbox"/> Sonstiges (Text)
Welche Abstriche/Proben werden für das mikrobiologische Kolonisationsscreening entnommen?  Mehrfachnennungen möglich	<input type="checkbox"/> Abstrich Nasenvorhöfe <input type="checkbox"/> Rachenabstrich <input type="checkbox"/> Anal- / Rektalabstrich <input type="checkbox"/> Stuhl <input type="checkbox"/> Trachealsekret bei beatmeten Kindern <input type="checkbox"/> Sonstige (Text)
Welche Erreger sind routinemäßiger Bestandteil der mikrobiologischen Diagnostik im Rahmen des Kolonisationsscreenings?  Mehrfachnennungen möglich	<input type="checkbox"/> 2MRGN NeoPäd <input type="checkbox"/> nur 3MRGN und 4MRGN <input type="checkbox"/> MRSA <input type="checkbox"/> Vancomycin-resistente Enterokokken <input type="checkbox"/> Methicillin-sensible <i>S. aureus</i> <input type="checkbox"/> Klebsiella spp. <input type="checkbox"/> Enterobacter spp. <input type="checkbox"/> <i>Acinetobacter baumannii</i> <input type="checkbox"/> <i>Serratia</i> spp. <input type="checkbox"/> <i>Pseudomonas</i> spp. <input type="checkbox"/> Sonstige (Text)
Wie häufig erhalten Sie einen strukturierten Ergebnisbericht zum Kolonisationsscreening?	<input type="checkbox"/> wöchentlich <input type="checkbox"/> zweiwöchentlich <input type="checkbox"/> monatlich <input type="checkbox"/> Sonstiges

Wird das für Sie zuständige Krankenhaushygiene-Fachpersonal über die Ergebnisse des Kolonisationsscreenings informiert?	<input type="checkbox"/> Ja immer <input type="checkbox"/> Ja nur bei besonderem Anlass <input type="checkbox"/> Nein
Haben die behandelnden Neonatologen Ihrer NICU Zugriff auf zurückliegende Ergebnisse des Kolonisationsscreenings?	<input type="checkbox"/> Ja unbegrenzt <input type="checkbox"/> Ja über einen definierten Zeitraum <input type="checkbox"/> Nein
Ist die vorbestehende Kolonisation des Kindes ggf. (z.B. bei Nachweis eines MRGN) für Sie von Bedeutung für die Auswahl der empirischen Therapie bei V.a. Late-onset Sepsis?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Sonstiges (Text)

Die KRINKO Empfehlung sieht für Früh- und Neugeborene, die mit 2MRGN Neopäd besiedelt sind, eine Kontaktisolierung am Behandlungsplatz vor. <b>Wie beurteilen Sie die Durchführbarkeit?</b>	<input type="checkbox"/> Aufwändig, aber durchführbar <input type="checkbox"/> Erhebliche Belastung, oft schwierig umzusetzen <input type="checkbox"/> unter den gegebenen Umständen nicht durchführbar
Welche der genannten Maßnahmen sind bei Ihnen Bestandteil einer Kontaktisolierung am Behandlungsplatz	<input type="checkbox"/> Definition eines Schutzbereichs um den Behandlungsplatz <input type="checkbox"/> langärmelige Schutzkittel mit Bündchen <input type="checkbox"/> Mund-Nasen-Schutz (bei engem Kontakt zum Kind) <input type="checkbox"/> intensivierete Desinfektion z.B. von Handkontaktflächen
Die KRINKO Empfehlung sieht für Früh- und Neugeborene, die mit 3 oder 4MRGN oder mit MRSA kolonisiert sind, eine <b>Einzelzimmerisolierung</b> vor. Wie beurteilen Sie die Durchführbarkeit?	<input type="checkbox"/> Aufwändig, aber durchführbar <input type="checkbox"/> Erhebliche Belastung, oft schwierig umzusetzen <input type="checkbox"/> unter den gegebenen Umständen nicht durchführbar
Sind die baulich-funktionellen Gegebenheiten Ihrer NICU geeignet für die von der KRINKO vorgegebenen Isolierungsmaßnahmen?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Führen Sie ggf. eine Untersuchung der Eltern durch, wenn ein Kind mit MRSA kolonisiert ist?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nur in bestimmten Situationen (Freitext)
Führen Sie ggf. eine Untersuchung der Eltern durch, wenn ein Kind mit MRGN kolonisiert ist?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nur in bestimmten Situationen (Freitext)