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

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

(*Epidemiologisches Bulletin* 42/2013)

bearbeitet von der Arbeitsgruppe Neonatologische Intensivmedizin der KRINKO

Prof. Dr. Arne Simon, Homburg (Leiter der Arbeitsgruppe)

Prof. Dr. Christof Dame, Berlin
Dr. Jürgen Christoph, Hannover
Dr. Tim Eckmanns, Berlin
Prof. Dr. Barbara Gärtner, Homburg
Dr. Christine Geffers, Berlin
Dr. Christian Gille, Tübingen
Priv. Doz. Dr. Christoph Haertel, Lübeck
Dr. Sebastian Haller, Berlin
Prof. Dr. Dominik Hartl, Tübingen
Dr. Martina Kraus-Haas, Berlin
Dr. Matthias Marschal, Tübingen
Prof. Dr. Andreas Müller, Bonn
Priv. Doz. Dr. med. Lutz von Müller, Homburg

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

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 (*Epidemiologisches Bulletin* 42/2013)

bearbeitet von der Arbeitsgruppe Neonatologische Intensivmedizin der KRINKO

Prof. Dr. Arne Simon, Homburg (Leiter der Arbeitsgruppe)

Prof. Dr. Christof Dame, Berlin
Dr. Jürgen Christoph, Hannover
Dr. Tim Eckmanns, Berlin
Prof. Dr. Barbara Gärtner, Homburg
Dr. Christine Geffers, Berlin
Dr. Christian Gille, Tübingen
Priv. Doz. Dr. Christoph Haertel, Lübeck
Dr. Sebastian Haller, Berlin
Prof. Dr. Dominik Hartl, Tübingen
Dr. Martina Kraus-Haas, Berlin
Dr. Matthias Marschal, Tübingen
Prof. Dr. Andreas Müller, Bonn
Priv. Doz. Dr. med. Lutz von Müller, Homburg

Inhaltsübersicht

1. Hintergrund und Einleitung ... 4

2. Besonderheiten auf Seiten der Patienten, die eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber Infektionen zur Folge haben ... 4
2.1 Gestationsalter und Geburtsgewicht ... 4
2.2 Besonderheiten des Immunsystems von Frühgeborenen ... 4
2.3 Unreife der Haut und Schleimhäute ... 6
2.4 Begünstigung von Infektionsherden durch Komorbidität ... 6
2.5 Exogene Risikofaktoren ... 6
2.6 (Vor-)Behandlung mit Breitspektrum-Antibiotika ... 7

3. Kolonisation von intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen ... 7
3.1 Besiedlungskinetik ... 7
3.2 Risikofaktoren für die Besiedlung mit MRE ... 8
3.3 Einfluss des Geburtsmodus ... 8

4. Selektion von MRE durch Antibiotika ... 9

5. Konkurrierende Behandlungsziele ... 10
5.1 Känguruhing ... 10
5.2 Stillen bei mütterlicher Besiedlung mit MRE ... 11
5.3 Verhalten bei MRE-besiedelten Zwillingen? ... 12
5.4 Verhalten bei Untersuchungen in Funktionsbereichen? ... 12

6. Outcome nach Late-Onset-Sepsis ... 12

7. Beschreibung der Ist-Situation in deutschen NICUs ... 13
7.1 Definitionen und Limitationen der Diagnostik ... 13
7.2 Informationen aus der Neonatalerhebung Baden Württemberg ... 13

8. NEO-KISS, Infektionssurveillance in NICU ... 13
8.1 Bedeutung der Surveillance bei der Prävention ... 13
8.2 Infektionsraten und Resistenzstatistiken ... 14
8.3 Häufigkeitsmaße von Infektionen und Resistenzen ... 14
8.4 Das NEO-KISS ... 14
8.5 Infektionshäufigkeiten bei Frühgeborenen – Daten des NEO-KISS ... 15
8.6 Erreger der primären Sepsis bei Frühgeborenen – Daten des NEO-KISS ... 15
8.7 Zeitliche Entwicklung der Häufigkeit von nosokomialen Infektionen mit MRSA, ESBL und VRE ... 15
8.8 Epidemisches Potential ausgewählter Infektionserreger ... 16
8.9 Limitationen ... 16

9. Evaluation der Umsetzung der KRINKO-Empfehlungen (2007, 2011) ... 17

10. Aktualisierte Analyse: Häufig in NICU-Ausbrüche involvierte MRE ... 18
10.1 Methodik ... 18
10.2 Ausbrüche durch MRSA ... 18
10.3 Ausbrüche durch *Serratia marcescens* ... 19
10.4 Ausbrüche durch *Klebsiella spp.* ... 20
10.5 Ausbrüche durch *Acinetobacter baumannii* ... 21
10.6 Ausbrüche durch *Pseudomonas aeruginosa* ... 22

11. Meldung und Übermittlung von nosokomialen Ausbrüchen gemäß § 6 Abs. 3 und § 11 Abs. 2 IfSG ... 22
11.1 Hintergrund ... 22
11.2 Methoden ... 23
11.3 Ergebnisse ... 23
11.4 Diskussion und Schlussfolgerung ... 23

12. Daten zu NICUs aus der „AKTION Saubere Hände“ und weitere Studiendaten zur Händedesinfektion ... 24
12.1 Daten zum Verbrauch von Händedesinfektionsmitteln ... 24
12.2 Daten vor und nach Intervention durch das Hygienefachpersonal ... 24
12.3 Studiendaten zum Vergleich pädiatrischer und neonatologischer ICUs ... 24

13. Erregerspezifische Hinweise in Bezug auf neonatologische Intensivpflegepatienten ... 25
13.1 Methicillin-resistente *Staphyloccocus aureus* (MRSA) ... 25
13.1.1 Charakterisierung des Erregers ... 25
13.1.2 Erkrankungsspektrum durch MRSA bei Frühgeborenen ... 25
13.1.3 haMRSA ... 25
13.1.4 caMRSA ... 26
13.1.5 Vertikale Transmission von MRSA ... 26
13.1.6 MRSA-Screening bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt ... 27
13.1.7 MRSA-Besiedlung als Risikofaktor der MRSA-Infektion ... 27
13.1.8 MRSA-Screening ... 27
13.1.9 MRSA-Übertragung durch Muttermilch und Eltern ... 28
13.1.10 MRSA-Dekolonsationsbehandlung bei Frühgeborenen ... 28
13.1.11 MRSA beim Behandlungsteam ... 29
13.1.12 Zu zögerliches Vorgehen bei der MRSA-Kontrolle ... 29

Inhaltsübersicht – Fortsetzung

13.2 Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) ... 29
13.2.1 Charakterisierung des Erregers ... 29
13.2.2 Besiedlung und Infektion ... 30
13.2.3 VRE-Screening ... 30
13.2.4 Klinisches Spektrum von VRE-Infektionen ... 30
13.2.5 Probleme der antibiotischen Therapie ... 30

13.3 *Klebsiella spp.* ... 30
13.3.1 Charakterisierung des Erregers ... 30
13.3.2 Besiedlung und Infektion ... 31
13.3.3 Screening ... 32
13.3.4 Klinisches Spektrum ... 32
13.3.5 Probleme der antibiotischen Therapie ... 32

13.4 *Pseudomonas aeruginosa* ... 33
13.4.1 Charakterisierung des Erregers ... 33
13.4.2 Besiedlung und Infektion ... 33
13.4.3 Screening ... 33
13.4.4 Klinisches Spektrum ... 33
13.4.5 Probleme der antibiotischen Therapie ... 34

13.5 *Serratia marcescens* ... 34
13.5.1 Charakterisierung des Erregers ... 34
13.5.2 Besiedlung und Infektion ... 34
13.5.3 Screening ... 34
13.5.4 Klinisches Spektrum ... 34
13.5.5 Probleme der antibiotischen Therapie ... 35

13.6 *Escherichia coli* ... 35
13.6.1 Charakterisierung des Erregers ... 35
13.6.2 Besiedlung und Infektion ... 35
13.6.3 Screening ... 35
13.6.4 Klinisches Spektrum ... 36
13.6.5 Probleme der antibiotischen Therapie ... 37

13.7 *Enterobacter spp.* ... 37
13.7.1 Charakterisierung des Erregers ... 37
13.7.2 Besiedlung und Infektion ... 37
13.7.3 Screening ... 38
13.7.4 Klinisches Spektrum ... 38
13.7.5 Probleme der antibiotischen Therapie ... 38

13.8 *Acinetobacter spp.* ... 38
13.8.1 Charakterisierung des Erregers ... 38
13.8.2 Besiedlung und Infektion ... 38
13.8.3 *Acinetobacter* und Screening ... 39
13.8.4 Klinisches Spektrum ... 39
13.8.5 Probleme der antibiotischen Therapie ... 39

14. Ergänzende methodische Hinweise zum Screening ... 40

15. Empfindlichkeitstestung ... 40

16. Zu den Kosten des mikrobiologischen Kolonisationsscreenings ... 41

17. Aufruf zur wissenschaftlichen Evaluation ... 41

18. Literatur ... 42

1. Hintergrund und Einleitung

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut, Berlin (KRINKO), hat erstmals 2007 eine Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g publiziert, um dem speziellen Risikoprofil dieser besonders vulnerablen Patientengruppe gerecht zu werden.[1] An deren Erstellung waren unter anderen neonatologische Intensivmediziner [(a)] aus der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) sowie pädiatrische Infektiologen aus der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) beteiligt.

Vor dem Hintergrund einer Auswertung aktueller Studien sowie einer anscheinend zunehmenden Anzahl von Infektionsausbrüchen durch bakterielle Infektionserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (MRE) in neonatologischen Intensivpflegestationen (NICU) hat die KRINKO die Empfehlung von 2007 im Jahre 2012 ergänzt und für neonatologische Intensivpflegepatienten ein zumindest wöchentlich durchzuführendes mikrobiologisches Screening empfohlen.[2]

Aktuell wurden die Empfehlung von 2007 und die ergänzende Empfehlung von 2012 in Zusammenarbeit mit den unmittelbar zuständigen medizinischen Fachgesellschaften (GNPI, DGPI und DGPM) [(b)] um Hinweise zur praktischen Umsetzung des mikrobiologischen Kolonisationsscreenings und zu den krankenhaushygienischen Implikationen des Nachweises bestimmter Erreger ergänzt. Dies soll alle in die intensivmedizinische Behandlung involvierten Berufsgruppen bei der Umsetzung des mikrobiologischen Kolonisationsscreenings und bei der Umsetzung anderer, im Infektionsschutzgesetz (IfSG) verankerten Pflichten unterstützen.

Berechtigterweise wird von Empfehlungen der KRINKO erwartet, dass sie in Format und Inhalt geeignet sind, ihre praktische Umsetzung vor Ort zu erleichtern. Das hier besprochene Thema ist aus verschiedenen Gründen äußerst komplex und eine frühe Zusammenarbeit mit den zuständigen medizinischen Fachgesellschaften war daher bereits bei der Erstellung des von der KRINKO zu beratenden Entwurfes unerlässlich. Um einerseits der Komplexität des Hintergrundes gerecht zu werden und andererseits die resultierende Empfehlung nicht zu überlasten, wurde erstmals das gesamte Kapitel Risikocharakterisierung in eine (diese) Monographie ausgelagert.

Diese Monographie wurde von der Arbeitsgruppe Neonatologische Intensivmedizin der KRINKO in enger Zusammenarbeit mit den oben genannten Fachgesellschaften erstellt und lag der KRINKO bei der Beratung der ergänzenden Empfehlung (2013) vor.

In dieser Monographie werden sowohl Risikofaktoren auf Seiten der Patienten als auch die Bedeutung bestimmter Infektionserreger in dieser Patientenpopulation genauer charakterisiert. Zusätzlich enthält sie Hinweise zur strukturell-organisatorischen und baulich-funktionellen Ist-Situation in neonatologischen Intensivpflegestationen in Deutschland, Daten aus der „AKTION Saubere Hände“ sowie Informationen zu Ausbrüchen in NICUs.

2. Besonderheiten auf Seiten der Patienten, die eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber Infektionen zur Folge haben

2.1 Gestationsalter und Geburtsgewicht

Die Fortschritte in der Betreuung von Risikoschwangerschaften und in der neonatologischen Intensivmedizin haben zu deutlich besseren Überlebenschancen von Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht und Gestationsalter geführt. Demnach überleben heute etwa 85 % aller VLBW-Frühgeborenen (Geburtsgewicht < 1.500 g) durch intensivmedizinische Maßnahmen.[3] Allerdings tragen die extrem unreifen Frühgeborenen ein hohes Risiko, während des stationären Aufenthalts an einer Sepsis zu erkranken.[4,5]

Mehrere Netzwerkstudien, u. a. NICHD, Canadian Neonatal Network und das Deutsche Frühgeborenennetzwerk (German Neonatal Network, GNN), konnten das Gestationsalter als unabhängigen Risikofaktor für eine nosokomiale Sepsis bestätigen.[6–12] Das Geburtsgewicht, insbesondere bei Frühgeborenen < 750 g, prägt ebenso maßgeblich das Risiko für eine bakterielle Sepsis und eine invasive Pilzinfektion.[8,9,13,14] Zudem gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion und dem Risiko einer Late-Onset-Sepsis (LOS).[15–17]

2.2 Besonderheiten des Immunsystems von Frühgeborenen

Die Vulnerabilität von sehr unreifen Frühgeborenen gegenüber systemischen Infektionen liegt in den Besonderheiten der sich entwickelnden Immunabwehr im Zusammenspiel mit exogenen Einflussfaktoren. Die Integrität physiologischer Barrieren ist bei VLBW-Frühgeborenen im Vergleich zu reifen Neugeborenen deutlich geschwächt und durch eine Vielzahl von invasiven Maßnahmen (z. B. Blutentnahmen, Anlage von Gefäßkathetern und Magensonden, Intubation, Absaugen der Atemwege, Wechsel von Elektroden) stark beansprucht. In einer prospektiven Untersuchung wurden bei einem extrem unreifen Frühgeborenen bis zu 500 Prozeduren während des gesamten stationären Aufenthalts dokumentiert.[18] Tabelle 1 auf S. 5 zeigt ausgewählte Merkmale der eingeschränkten Immunfunktionen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g.[11,19]

Postnatal finden immunologische Adaptationsvorgänge statt, um das Immunsystem vom fetalen Toleranz-

(a) Generell gelten alle entsprechenden Bezeichnungen dieses Textes für Männer und Frauen der jeweiligen Berufsgruppe.
(b) GNPI: Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (http://www.gnpi.de), DGPI: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (http://www.dgpi.de), DGPM Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (http://www.dgpm-online.org/).

Merkmal	Besondere Aspekte bei Frühgeborenen	Folge
Granulozyten	Eingeschränkte Granulozytopoese (besonders Falle einer Sepsis und bei SGA-Frühgeborenen); G-CSF Spiegel ↓; Adhäsion ↓, Chemotaxis ↓, Phagozytose ↓	Elimination von Erregern in Blutbahn und Geweben ↓
Lösliche Faktoren der angeborenen Immunabwehr	Komplementaktivität und Opsonisierungsfähigkeit ↓ IgA-Produktion ↓ Produktion antimikrobieller Peptide ↓	Erregerelimination ↓
Monozyten	Produktion von antiinflammatorischen Zytokinen ↓ Interaktion mit Lymphozyten (Ko-Stimulation, Antigen-Präsentation) ↓ Phagozytoseaktivität ↓	antiinflammatorische Gegenregulation ↓ angeborene und erworbene Immunität ↓
Lymphozyten	Lymphozytenproliferation ↓, antigenspez. Zytotoxizität ↓ B-Zell-Unreife, Antikörperproduktion ↓ Nat. Killerzellen: Interferonproduktion ↓	Zelluläre und humorale Immunabwehr einschl. Immungedächtnis ↓
„Nestschutz“	Transfer der mütterlichen Immunglobuline (IgG) größtenteils erst nach der 28. SSW	Leihimmunität ↓
Iatrogene Einflüsse auf das Immunsystem	Einsatz von immunmodulierenden Substanzen (nicht-steroidale Antiphlogistika, Kortikosteroide, Katecholamine, Prostaglandine, H2-Blocker, u. a.)	Iatrogene Immunsuppression

Tab. 1: Merkmale der eingeschränkten Immunfunktion bei VLBW-Frühgeborenen

vermittelnden Zustand in einen auf Abwehr ausgerichteten Funktionszustand zu überführen. Daraus resultiert in diesem Zeitfenster die besondere Anfälligkeit des Neu- und Frühgeborenen für systemische Infektionen. Ob die verminderte Abwehrfähigkeit eine Voraussetzung für die postnatal einsetzende, rasche Besiedlung der Haut und Schleimhäute mit kommensalen Bakterien ist, kann für Frühgeborene nicht beantwortet werden. Zelluläre und humorale Komponenten des Immunsystems und deren Zusammenspiel sind beim Neu- und Frühgeborenen auf mehreren Ebenen verändert. Daraus resultiert eine deutliche Suppression von Th1-Zytokinen, vor allem TNF-α und IL-1β. Auf der adaptiven zellulären Ebene überwiegen Th2-Immunantworten.[20]

Die Anzahl neutrophiler Granulozyten ist im peripheren Blut Neugeborener im Vergleich zum Erwachsenen nicht vermindert, im Falle eines Verbrauchs im Rahmen einer Sepsis können diese jedoch aufgrund verminderter peripherer Speicherpools in den Blutgefäßen und einer geringen Proliferationsreserve im Knochenmark nur unzureichend nachgebildet werden. Daher gehen schwere Infektionen bei Frühgeborenen nicht selten mit einer Granulozytopenie ($< 1 \times 10^9/L$) einher.

Neutrophile Granulozyten von Neugeborenen weisen zudem eine verminderte Chemotaxis und Transmigrationsfähigkeit auf.[21] Durch eine geringere Expression von antimikrobiell wirksamen Peptiden sowie eine geringere Fähigkeit reaktive Sauerstoffradikale zu bilden, besteht eine herabgesetzte antibakterielle Kapazität.[22] Ebenso ist der Reifezustand von Monozyten in Abhängigkeit vom Gestationsalter vermindert. Dies betrifft unter anderem die Erkennung bakterieller Erreger durch eine verminderte Expression des LPS-Rezeptors Toll-like Rezeptor 4 (TLR4).[23] Die Aktivierbarkeit des angeborenen Immunsystems über TLR ist ebenfalls vermindert und trägt zu einer geringeren proinflammatorischen Aktivierbarkeit bei.[24]

Neben angeborenen Mechanismen der Immunabwehr ist auch die Aktivierbarkeit des adaptiven Immunsystems durch fehlende Expression kostimulatorischer Moleküle auf Makrophagen vermindert.[25] Die bisher genannten und weitere Faktoren führen auf funktioneller Ebene dazu, dass postnatal verschiedene Abwehrvorgänge im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen vermindert ablaufen.

Klinische und experimentelle Daten weisen darauf hin, dass eine altersspezifische Suszeptibilität für verschiedene Erreger in der Neonatalzeit besteht. Streptokokken der Gruppe B (*Streptococcus agalactiae*) kommen im Intestinal- und Genitaltrakt bei 10–20% der Erwachsenen vor, sind aber in der Neonatalzeit ein potenzieller Erreger systemischer Infektionen.[26] Postnatal scheinen bereits deutlich geringere Inokulationsdosen im Vergleich zum adulten Organismus auszureichen, um eine schwere Infektion auszulösen.[27]

Die **immunologische Reifung des Darm-assoziierten Abwehrsystems** beginnt bereits in utero.[28,29] Während und nach der Geburt kommt es bei gesunden Neugeborenen durch den engen Kontakt zur Mutter und insbesondere auch durch die Ernährung mit Muttermilch[28] zu einer Kolonisation des Darmes mit nicht-pathogenen Bakterienspezies, unter anderem mit Laktobazillen. Muttermilch enthält zahlreiche Faktoren, die für eine Ausreifung der unspezifischen und der spezifischen immunologischen gastrointestinalen Abwehrbarriere förderlich sind.[30,31] Ebenso wie der transplazentare Aufbau eines Antikörper-vermittelten Nestschutzes[32] werden diese komplexen Entwicklungsprozesse bei sehr unreifen Frühgeborenen unterbrochen bzw. in ihrem weiteren Verlauf verändert.

Proinflammatorisch wirksame Rezeptoren des angeborenen Immunsystems (wie z. B. Toll-like Rezeptor 4) werden auf den Enterozyten des mit Muttermilch ernährten reifen Neugeborenen nach der Geburt herunterreguliert, während sie auf den Enterozyten unreifer Frühgeborener in höherer Zahl nachweisbar bleiben.[33]

Das lebensbedrohliche, in schweren Fällen septisch verlaufende Krankheitsbild der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) wird nahezu ausschließlich bei sehr unreifen Frühgeborenen beobachtet.[34–36] Diese Erkrankung ist wahrscheinlich gemeinsame Endstrecke verschiedener Auslöser. Die Kolonisation des Darmes mit Bakterien, deren Invasion in die Darmschleimhaut (Pneumatosis) und nachfolgend auch in die Blutbahn spielt jedoch vor allem bei den schweren Krankheitsverläufen eine maßgebliche Rolle.[29,37] Die Dauer der parenteralen Ernährung (z. B. nach NEC oder nach gastrointestinalen Operationen) erhöht bei VLBW-Frühgeborenen das Risiko von Translokationsbakteriämien.[38]

Bei sehr unreifen Frühgeborenen wird heute erfolgreich versucht, das Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis durch konsequente Muttermilchernährung[30,39] sowie durch die Verabreichung von Probiotika zu senken.[40–42] Dabei ist das Risiko einer Translokationsbakteriämie durch *Lactobacillus spp.* bei Frühgeborenen nicht erhöht.[43]

In aktuellen Studien gibt es auch überzeugende Hinweise aus einer prospektiven, multizentrischen, Placebo-kontrollierten und doppelblinden Studie (elf Kliniken) auf einen protektiven Effekt der Gabe von bovinem Laktoferrin[44–46], während die Supplementierung von in der Muttermilch enthaltenen Präbiotika ohne Laktobazillen keinen protektiven Effekt auf die Inzidenz der Late-Onset-Sepsis (LOS) oder der nekrotisierenden Enterokolitis zeigte[47].

Insgesamt zeigt jedoch keine dieser Studien bisher einen Vorteil in Bezug auf die Mortalität sehr unreifer Frühgeborener im Kontext nosokomial erworbener Late-Onset-Infektionen. Diese Erkenntnis unterstreicht die Bedeutung nicht-medikamentöser Präventionsmaßnahmen.[48]

Weitere Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen zum gastrointestinalen Mikrobiom bei Frühgeborenen sind abzuwarten.[49,50] Letztendlich ist ungeklärt, warum es bei einigen Frühgeborenen zu einer systemischen Infektion kommt und bei anderen nicht, obwohl bei beiden der Gastrointestinaltrakt mit der gleichen Erregerspezies kolonisiert ist.[51]

2.3 Unreife der Haut und Schleimhäute

Haut und Schleimhäute sind eine wichtige physiologische Barriere, die bei Frühgeborenen besonders unreif und verletzlich ist. Die Keratinschicht der Haut ist dünn, das schützende Unterhautfettgewebe und koloniale Resistenzmechanismen sind nur unzureichend ausgebildet. Der Nabelstumpf gilt zudem als Eintrittspforte und Nidus für eine Besiedlung und Infektion durch pathogene Erreger. Die Wundheilung von Haut und Schleimhäuten ist eingeschränkt. Auch die Schleimhäute weisen eine geringere Epithelbarriere als bei älteren Kindern auf. Sowohl die Produktion sekretorischer IgA-Antikörper als auch die gastrische Säureproduktion sind herabgesetzt.[11,19,52] Die Integrität von Haut und Schleimhäuten wird durch eine Vielzahl invasiver Interventionen während der Intensivbehandlung verletzt.[18,53]

2.4 Begünstigung von Infektionsherden durch Komorbidität

Das Auftreten einer Infektion ist von individuellen Risikofaktoren abhängig, welche die lokale Immunitätslage beeinträchtigen. Dazu zählen eine perinatale Asphyxie mit verschiedenen Organdysfunktionen (u. a. Knochenmarkinsuffizienz, verminderte Darmmotilität), gastrointestinale Komplikationen (Mekoniumverhalt bis zum Ileus, nekrotisierende Enterokolitis (NEC) mit massiver Verzögerung des enteralen Kostaufbaus[54]) sowie respiratorische Komplikationen der Frühgeburtlichkeit (eingeschränkte mukoziliäre Clearance, Atelektasen durch Surfactantmangel, pulmonalinterstitielles Emphysem) mit künstlicher Beatmung[55,56].

2.5 Exogene Risikofaktoren

Die extreme Unreife als hauptsächlicher endogener Risikofaktor der Frühgeborenen geht zwangsläufig mit einer langen stationären Behandlungsdauer einher. Daher beeinflussen exogene Faktoren in erheblichem Maße die individuelle Suszeptibilität für eine Sepsis.

Generell können sich Infektionsraten zwischen verschiedenen NICUs erheblich unterscheiden. In epidemiologischen Studien des NICHD Neonatal Research Networks und des German Neonatal Network (GNN) hatten VLBW-Frühgeborene im Beobachtungszeitraum nosokomiale Infektionsraten von 11–32 % bzw. 4–24 %.[7,11] Diese Variabilität zwischen den Zentren wird durch eine aktuelle Studie aus Philadelphia gestützt.[57] Ebenso unterschiedlich können die Sepsisraten in verschiedenen Ländern mit höchstem Niveau der neonatologischen Intensivmedizin sein. So hatten in einer Vergleichsstudie des Neonatal Research Network of Japan die dortigen NICUs deutlich niedrigere nosokomiale Sepsisraten als die Zentren des Canadian Neonatal Network (adjustiertes relatives Risiko: 0,22; 95 % CI 0,19–0,25).[58]

Die **Notwendigkeit des Einsatzes von Medizinprodukten (Devices)** und deren Einsatzdauer erhöhen exponentiell das Risiko von nosokomialen Infektionen. Dies betrifft insbesondere:

a) Intravaskuläre Katheter (Nabelvenenkatheter (NVK), perkutan inserierte Silastik- und Polyurethan-Einschwemmkatheter, chirurgisch implantierte Broviac/Hickman-Katheter, peripher venöse Zugänge (PVK), Nabelarterienkatheter (NAK), periphere Arterienkatheter).[59–65] Blutstrominfektionen (BSI) können sowohl durch intraluminale Kontamination (intravenös verabreichte Infusate und Arzneimittel, Katheterhub) als auch extraluminale Kontamination der Gefäßkatheter entstehen. Die Anwendungsdauer von Gefäßkathetern ist bei Frühgeborenen offensichtlich nicht der einzige relevante Parameter. In einer Analyse von 135 Katheter-assoziierten Infektionen konnten Smith et al. zeigen, dass 8,4 BSI per 1.000 Kathetertage in der 1. Woche, 9,6 BSI/1.000 Kathetertage in der 2. Woche und 4,5 BSI/1.000 Kathetertage nach fünf Wochen Liegedauer auftraten.[66] Als Erklärungsmodell für die reduzierte Infektionsrate mit längerer Lie-

gedauer kommen die Reifung des Immunsystems, der geringere Anteil von parenteraler Ernährung (u. a. mit Lipiden)[67] bzw. die Reduktion von anderen invasiven Maßnahmen (z. B. Beatmung) im Laufe der stationären Behandlung in Frage.

b) Dauer der parenteralen Ernährung. Die Notwendigkeit und Dauer der parenteralen Ernährung über intravaskuläre Zugänge ist in zahlreichen Studien mit dem Auftreten nosokomialer Infektionen assoziiert.[4,8,10,68–71] Insbesondere intravenöse Lipidlösungen können das Infektionsrisiko erhöhen.[72–74]

c) Maschinelle Beatmung. Eine invasive Beatmung erhöht das Risiko für nosokomiale Pneumonien und für die Late-Onset-Sepsis.[14,75–79] Ursächlich kommen neben der Besiedlung der inneren Oberfläche des Beatmungs- und Befeuchtungssystems und kontaminierten Inhalationslösungen v. a. Mikroaspirationen und fokale Belüftungsstörungen als begünstigende Faktoren in Betracht.[80]

Zudem ist bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen die Kolonisation der oberen Atemwege (Nasopharynx) mit bestimmten Erregerspezies ein Risikofaktor für eine nachfolgende systemische Infektion.

Im Hinblick auf die wichtigsten iatrogenen intensivmedizinischen Maßnahmen, die das Infektionsrisiko erhöhen, gibt es hinreichend Daten, die im Sinne einer Therapieoptimierung durch einen gezielteren und zeitlich limitierten Einsatz von Antibiotika, durch eine möglichst verkürzte Anwendung von zentralvenösen Gefäßkathetern und invasiver Beatmung eine Verringerung der nosokomialen Sepsisraten zeigen.[81]

Als weitere wesentliche iatrogene Einflussfaktoren gelten die Harnableitung über einen Verweilkatheter[82–84], der Einsatz von Magensonden als Erregerreservoir[85–87], die Implantation von Rickham-Reservoiren und ventrikuloperitonealen Shunts[88–91] sowie operative Eingriffe während der Intensivbehandlungsphase.[92]

d) Einhaltung der Hygienestandards. Ein wichtiger Risikofaktor für eine nosokomiale Sepsis bei Frühgeborenen ist die mangelnde und/oder nicht sachgerecht durchgeführte Händedesinfektion des medizinischen Personals.[93,94] Pro Schicht wird das Frühgeborene und seine unmittelbare Umgebung im Mittel etwa 80-mal berührt.[53]

Neonatologische Intensivpflegeeinheiten haben pro Patient einen vergleichsweise hohen Verbrauch an Händedesinfektionsmitteln, was auf eine vergleichsweise gute Compliance mit dieser wichtigen Präventionsmaßnahme hindeutet.[95] Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass selbst bei guter Fachkompetenz und Motivation des medizinischen Personals die Umsetzung der Basishygienestandards bei personeller Unterbesetzung bzw. Überbelegung einer neonatologischen Intensivpflegestation (NICU) erheblich gefährdet ist.

Bei einem hohen Pflegeschlüssel (mit > 2 zu betreuende Patienten pro Pflegekraft) steigt die Rate an nosokomialen Infektionen erheblich an.[96–98] Bei akuten Apnoe-Bradykardie-Episoden reicht die Zeit oft nicht für eine wirksame Händedesinfektion vor Patientenkontakt.

Weitere Risiken bergen unzureichende bauliche Voraussetzungen und ein Mangel an Hygienefachpersonal.[98–100] Protektiv wirkten sich die höhere Verfügbarkeit (höhere mittlere Arbeitszeit pro Tag) von qualifizierten Neonatologiepflegekräften (Reduktion des BSI-Risikos um bis zu 79 %)[69], strukturierte Programme der Krankenhäuser zur Unterstützung von Exzellenz in der Neonatologiepflege[101] sowie die Teilnahme an einer prospektiven Infektionssurveillance aus[5,55,102]. Zu weiteren, in multivariaten Analysen gesicherten Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen wird auf Kapitel 1 der KRINKO-Empfehlung von 2007 verwiesen.[1]

2.6 (Vor-)Behandlung mit Breitspektrum-Antibiotika

Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass mit Antiinfektiva vorbehandelte Frühgeborene ein erhöhtes Risiko für eine nosokomiale Infektion durch multiresistente Infektionserreger aufweisen.[103–107] Dies betrifft auch Frühgeborene, deren Mütter peripartal mit Antibiotika behandelt werden.[108] Auch der prolongierte Einsatz von Antibiotika in der initialen empirischen Behandlungsphase bei Verdacht auf eine Early-Onset-Sepsis (EOS) ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine nachfolgende LOS.[109,110]

3. Kolonisation von intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen

3.1 Besiedlungskinetik

Mit der Ruptur der Eihäute beginnt die rasche Kolonisation der Haut, der Schleimhäute und nachfolgend des bis dahin sterilen Gastrointestinaltraktes. Die Kolonisation erfolgt in Abhängigkeit von Gestationsalter, Geburtsmodus (vertikaler Transfer), unmittelbarer Umgebung und dort herrschender Hygiene (horizontaler Transfer) sowie von der enteralen Ernährung (Muttermilch und/oder Formula-Nahrung).

In den ersten Lebenstagen erfolgt die Besiedlung zunächst mit aeroben oder fakultativ anaeroben Bakterien wie *E. coli*, anderen Enterobakterien, Koagulase-negativen Staphylokokken (CoNS) und Enterokokken.[111–114] Die z. B. durch vertikalen Transfer übertragenen Staphylokokken stammen typischerweise von der Haut der Mutter und werden durch direkten Hautkontakt und beim Stillen übertragen.[115,116] Durch den Sauerstoffverbrauch der oben genannten Bakterien im Darm können sich schließlich anaerobe Bakterien ansiedeln. Hierzu zählen Bifidobakterien, Clostridien und Bacteroides.[112,117,118] Bifidobakterien finden sich nach sieben Lebenstagen bei bis zu 80 % der reifen Neugeboren, die vaginal geboren und gestillt wurden. Die als gesundheitlich am günstigsten erscheinende Konstellation aus einem hohen Prozentsatz Bifidobakterien bei gleichzeitig niedrigen Zahlen von *Clostridium difficile* und *E. coli* wird dementsprechend bei gesunden, reifen, vaginal entbundenen Neugeborenen gefunden, die ausschließlich mit Muttermilch ernährt werden.[117,119]

Demgegenüber erfolgt bei Frühgeborenen oder kranken Neugeborenen auf einer NICU eine Kolonisation mit stationsspezifischen Bakterienspezies, von denen einige spezielle Resistenzen und Multiresistenzen aufweisen und fakultativ pathogene Infektionserreger sind.[120–124] Dominierend sind dabei *E. coli*, Enterokokken und Bacteroides. Bifidobakterien und Laktobazillen erscheinen erst gegen Ende der dritten Woche.

Eine Metaanalyse von Westerbeek et al. zeigt, dass im Gegensatz zu Reifgeborenen bei Frühgeborenen die postnatale Besiedlung mit fakultativ-pathogenen Bakterienspezies früher erfolgt als die Besiedlung mit Laktobazillen und Bifidobakterien.[125–131]

3.2 Risikofaktoren für die Besiedlung mit MRE

Die Kolonisation mit multiresistenten Infektionserregern (MRE) erfolgt nach dem gleichen Muster. Somit ist die gegenüber gesunden Neugeborenen deutliche verlängerte Hospitalisierung von Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht als Risikofaktor für eine Kolonisation mit MRE zu werten. Neben einer vertikalen Übertragung von MRE bei der Geburt, bei Kontakt mit der besiedelten Mutter oder beim Stillen sind die besiedelten Patienten mit langem stationären Aufenthalt als wichtigstes „Reservoir" für die Transmission zwischen den Patienten anzusehen.

Die Übertragung erfolgt zum Beispiel über die nicht desinfizierten Hände des Personals.[120,121,132–137] Infektionsepidemiologische Ausbruchsuntersuchungen und mikrobiologische Untersuchungen (inklusive einer molekulargenetischen Typisierung) können helfen, epidemiologische Zusammenhänge aufzudecken und zu verstehen.[132] Um welche MRE es sich handelt, hängt von der lokalen Epidemiologie des Erreger- und Resistenzspektrums der jeweiligen NICU ab.

Neben diesen prädominanten Ursachen für die Kolonisation von Frühgeborenen mit MRE besteht auch die Möglichkeit einer *de novo* Entwicklung von antimikrobiellen Resistenzen. Dies kann z. B. durch Weitergabe von Plasmid-kodierten Resistenzgenen zwischen Bakterien vor dem Hintergrund eines hohen Selektionsdrucks geschehen, zumal die meisten der auf einer NICU behandelten Kinder während ihres Aufenthaltes mindestens einmal mit Breitspektrum-Antibiotika behandelt werden.[103,132,138–141]

Auch die mütterliche Vorbehandlung mit Breitspektrum-Antibiotika ist ein Risikofaktor für die Kolonisation von Frühgeborenen mit MRE.[142–145] Andere wichtige Vehikel der Übertragung sind Medizinprodukte, Medikamente zur oralen, intravenösen oder inhalativen Anwendung, Wasser zum menschlichen Gebrauch, Tröpfchen oder Aerosole aus kontaminierten Siphons sowie die unbelebte Umgebung (v. a. Handkontaktflächen).[146–150]

Personalmangel (understaffing) und Überbelegung (overcrowding) verursachen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Kolonisation von Frühgeborenen mit MRE.[98,151] Weiterhin sind das Gestationsalter und das Geburtsgewicht als Risikofaktoren zu werten. Hufnagel et al. konnten zeigen, dass das Risiko mit multiresistenten Enterokokken besiedelt zu werden, bei einem Gestationsalter < 32 SSW und einem Geburtsgewicht < 2.500 g steigt.[142] Zu ähnlichen Ergebnissen kommen andere Studien, die die Kolonisationskinetik mit multiresistenten gram-negativen Bakterien (MRGN) untersuchten. Ursachen hierfür sind die notwendige Invasivität bei der Behandlung sehr unreifer Frühgeborener, also z. B. der Einsatz von zentral- oder peripher-venösen Gefäßkathetern, die invasive Beatmung über einen endotrachealen Tubus, die Verwendung einer Magensonde, die Anzahl der Tage mit Antibiotikatherapie und die mit all diesen Maßnahmen erklärbare Gesamtdauer des Klinikaufenthaltes.[135,145,152]

3.3 Einfluss des Geburtsmodus

Der gesunde Fetus gedeiht in einer sterilen Umgebung. Haut und Gastrointestinaltrakt werden bei der vaginalen Entbindung durch den Kontakt des Kindes mit der mütterlichen Vaginal- bzw. Intestinalflora mit mütterlichen Erregern kolonisiert.

Das reife Neugeborene besitzt eine immunologische Toleranz, die vorwiegend durch die regulatorischen T-Lymphozyten an der mütterlich-kindlichen Grenzfläche induziert wird.[153] Dadurch können die Neugeborenen mit dem ersten Inokulum kolonisiert werden. Aus dem mütterlichen Mikrobiom kolonisiert nur eine Subgruppe von Erregern, gegenüber denen das Neugeborene direkt exponiert ist, permanent vorhandene Nischen.

Bei der Kaiserschnittentbindung fehlt der direkte Kontakt mit der mütterlichen Flora und die Kolonisation des Kindes ist primär geprägt durch Umweltbakterien, die nicht aus der mütterlichen Flora stammen.[154] Einige Studien weisen darauf hin, dass die erste Zusammensetzung des kindlichen Mikrobioms des Neugeborenen durchaus weitreichende Effekte für die zukünftige Zusammensetzung des Mikrobioms des Kindes haben könnte.[155,156] Neben Kultur-basierten Nachweisfahren kommen mittlerweile hochsensitive, molekularbiologische Detektions- und Sequenzierungstechniken zum Einsatz. Intestinale Bakterien (bzw. das intestinale Mikrobiom) spielen eine wichtige Rolle für die postnatale Entwicklung des Immunsystems.[157]

Nach Malamitsi-Puchner et al. führt nur die vaginale Entbindung zur Produktion von verschiedenen Zytokinen, die in der neonatalen Immunantwort eine Rolle spielen.[158] In einer weiteren Studie wird der Zusammenhang zwischen Kaiserschnittentbindung, gestörter intestinaler Kolonisation und vermutlich Auftreten einer NEC postuliert.[159]

Im Hinblick auf die unterschiedliche Kolonisation in Abhängigkeit vom Geburtsmodus kommt auch der verzögerte Eintritt der Laktation (des Stillens) nach Kaiserschnittentbindung ursächlich in Betracht, sodass beide Faktoren (nicht physiologischer Start der Kolonisation und fehlende frühzeitige Kolonisation mit Erregern aus der Muttermilch) die oben angesprochenen Effekte begründen könnten. Diese Hypothese wird durch aktuelle nicht-kultur-basierte Daten zur Diversität der Besiedlung der Muttermilch gestützt.[160]

Es gibt weitere Arbeiten, die Unterschiede bezüglich Geburtsmodus mit unterschiedlichen intestinalen Mikrobiota der Neugeborenen korreliert haben.[161]

Eine aktuelle Studie mittels molekularbiologischer Analyse des Mikrobioms zeigt detailliert die frühe Entwicklung der Kolonisation. Neugeborene, die vaginal entbunden wurden, sind primär kolonisiert mit Laktobazillen, während Neugeborene nach Kaiserschnittentbindung mit potenziell pathogenen Erregern der Haut bzw. der endemischen Flora der Entbindungsklinik, z. B. Staphylokokken und *Acinetobacter spp*. kolonisiert werden.[162] Die Tatsache, dass per Kaiserschnitt entbundene Kinder eher mit Hautbakterien als mit Vaginalflora der Mutter besiedelt werden, könnte ein wichtiger Faktor für die Entwicklung von nosokomialen Infektionen bei sehr kleinen Frühgeborenen sein.

4. Selektion von MRE durch Antibiotika

Die Verwendung von Breitspektrum-Antibiotika übt einen hohen Selektionsdruck auf die bakterielle Kolonisation (u. a.) des Gastrointestinaltraktes aus.[132,138] Besonders beachtenswert sind hierbei bestimmte Antibiotikagruppen wie Cephalosporine der 3. Generation, die zur Selektion von multiresistenten gramnegativen Infektionserregern (MRGN), Vancomycin-resistenten Enterokokken und *Clostridium difficile* beitragen.[163–166]

Levy et al. konnten auch bei pädiatrischen Patienten zeigen, dass die Anwendung und die Dauer einer Therapie mit Cephalosporinen der 3. Generation neben der Dauer des Intensivaufenthaltes in der univariaten Analyse die einzigen signifikanten Risikofaktoren für eine Besiedlung mit ESBL-bildenden *Klebsiella spp*. waren.[167]

Auch bei neonatologischen Intensivpatienten erhöht die Vorbehandlung mit bestimmten Antibiotika das Risiko einer Besiedlung mit resistenten Bakterien.[104,143,168] Eine Reihe von Studien haben diesen Zusammenhang für unterschiedliche Antibiotika- und Antibiotikagruppen untersucht, wobei zu beachten ist, dass die Ergebnisse nicht einheitlich ausfallen.[104,143]

So postuliert die Studie von Smith et al. die Behandlung mit einem Carbapenem als Risikofaktor für eine Besiedlung mit gramnegativen Bakterien (Tabelle 2).[51] Demgegenüber wurde in anderen Studien bei bevorzugter Verwendung von Meropenem keine Zunahme von MRE beobachtet.[107,169]

Die Vorbehandlung mit Vancomycin erhöhte in Studien aus den USA, Spanien und Israel das Risiko für eine Kolonisation mit ESBL-bildenden *Klebsiella spp*. bzw. Antibiotika-resistenten gramnegativen Bakterien (Tabelle 2).[145,170,171] Andere Studien zeigen zumindest für eine Kombination von Vancomycin plus Aminoglykosid keinen

Antibiotika	MRE	Nicht kolonisiert n (%)	Kolonisiert n (%)	RR (CI95)(§)	Ref.
Meropenem/ Imipenem	*E. coli*, *Klebsiella spp.*			1,04 (1,01–1,07)	[51]
Vancomycin	ESBL-bildende Klebsiellen	147 (47)	39 (70.9)		[171]
Glycopeptide	ESBL-*Klebsiella pneumoniae*	2 (4.5)	9 (42.9)	15,75 (2,99–82,92)	[170]
ß-Laktam Antibiotika	ESBL-*Klebsiella pneumoniae*	22 (50)	21 (100)		[170]
Aminoglykoside	ESBL-*Klebsiella pneumoniae*	18 (40.9)	17 (81)	6,14 (1,77–21,30)	[170]
Amoxicillin + Cefotaxim	Gram-, resistent gegen Cefotaxim	16/2339 (0.68)(#)	41/1914 (2.14)	3,14 (1,76–5,56)	[103]
Amoxicillin + Cefotaxim	Gram-, resistent gegen Cefotaxim oder Tobramycin	19/2197 (0.86)(#)	41/1914 (2.14)	2,42 (1,41–4,15)	[103]
Amoxicillin + Cefotaxim	*Enterobacter* spp, resistent gegen Cefotaxim	15/2197 (0.68)(#)	39/1917 (2.03)	2,98 (1,64–5,38)	[103]
Amoxicillin + Cefotaxim	Gram-, resistent gegen empirische Therapie	3/2519 (0.12)(#)	41/1914 (2.14)	17,98 (5,57–58,01)	[103]
3. Generation Cephalosporine + Aminoglykosid	ESBL-*Klebsiella pneumoniae*			4,60 (1,48–14,31)	[107]
Ceftriaxon	*E. cloacae*				[104]
Antibiotikatherapie	*E. cloacae*			2,5 (1,08–2,76)	[104]
2. Stufe zur Behandlung der LOS	*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*			3,13 (1,28–7,70)(*)	[172]
Antibiotikatherapie	ESBL-*Klebsiella pneumoniae*, ESBL-*E. coli*			14,5 (1,19–164,62)	[143]
Antibiotikatage (Anzahl)	*Enterobacteriaceae*, *Enterobacteriaceae* mit ESBL			1,8 (1,32–2,44)	[174]

Tab. 2: Antibiotika als Risikofaktor für eine Kolonisation mit multiresistenten gram-negativen Bakterien bei Neugeborenen (ausgewählte Studien).

(#) Kontrollgruppe wurde mit Piperacillin/Tobramycin behandelt; (*) bei Entlassung; (§) alle p-Werte < 0,05

Zusammenhang für ein erhöhtes Risiko für eine Kolonisation mit ESBL-bildenden *Klebsiella spp.*[107]

In der Studie von Cartelle et al. aus Spanien waren Betalaktam-Antibiotika und Aminoglykoside mit einem erhöhten Risiko assoziiert, in der multivariaten Analyse waren allerdings nur die Intubation und das niedrige Gestationsalter signifikant.[170] Bezogen auf die Aminoglykoside ergibt sich kein einheitliches Bild, da einzelne Studien einen Zusammenhang vermuten lassen[145], andere Studien jedoch keinen Zusammenhang mit der Kolonisation durch MRE fanden[135]. Bei Betrachtung der Penicilline zeigen sich ebenfalls widersprüchliche Daten. Während die Studie von Mamminia et al.[135] keine Korrelation zwischen Kolonisation und einer Behandlung mit Ampicillin-Sulbactam zeigte, fanden Toltzis et al.[145] einen signifikanten Zusammenhang für Ampicillin und Piperacillin/Tazobactam. Auch für die Vorbehandlung mit Flucloxacillin gibt es Hinweise für ein erhöhtes Risiko der MRE-Kolonisation zum Zeitpunkt der Entlassung.[172]

Die Verwendung von Cephalosporinen der 3. Generation (Cefotaxim, Ceftazidim) ist auch bei neonatologischen Patienten ein wichtiger Risikofaktor für die Besiedlung mit MRE.

Eine prospektive Interventionsstudie in zwei NICUs in den Niederlanden zur Therapie der Early-Onset-Sepsis zeigte, dass ein Behandlungsschema mit Amoxicillin (i. v.) und Cefotaxim (im Vergleich zu einem Regime mit Penicillin G und Tobramycin) mit einem 18-fach erhöhten Risiko pro 1.000 stationäre Behandlungstage einhergeht, mit einem resistenten Bakterium besiedelt zu werden (Tabelle 2).[103] In einer Studie von Pessoa-Silva et al. aus Brasilen war die Kolonisation mit ESBL-bildenden *Klebsiella pneumoniae* in den ersten neun Lebenstagen signifikant mit einer Behandlung mit einem Cephalosporin und einem Aminoglykosid assoziiert. Andere Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Verwendung von Cephalosporinen der 3. Generation bei neonatologischen Patienten.[104,107,170]

Die selektive Darmdekontamination mit Colistin führte nicht zu einer Reduktion von ESBL-bildenden *Enterobacteriaceae*, sondern zur Selektion von Colistin-resistenten Klebsiellen.[173]

Neben den einzelnen Antibiotika oder Antibiotikagruppen scheint die Länge der antibiotischen Therapie vor Nachweis einer Kolonisation mit resistenten Keimen ein wesentlicher Risikofaktor zu sein.[135,145,167]

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass grundsätzlich die Behandlung mit Antibiotika und die Dauer dieser Behandlung mit einem erhöhten Risiko für Neugeborene verbunden ist, mit MRE kolonisiert zu werden.

Dabei ist ein kausaler Zusammenhang vor allem für die Behandlung mit Cephalosporinen der 3. Generation gesichert. Für diese Antibiotikagruppe zeigen auch Interventionsstudien, dass die Restriktion zu einer Abnahme der Kolonisationen mit MRE führen.[104] Für alle anderen Antibiotika bzw. Antibiotikagruppen ergibt sich bisher kein einheitliches Bild.

5. Konkurrierende Behandlungsziele

Der erhöhten Suszeptibilität von Frühgeborenen gegenüber Infektionen steht das Bemühen um eine intensive und dauerhaft stabile Eltern-Kind-Bindung (Bonding) gegenüber, die gerade bei sehr unreifen Kindern aufgrund von Verunsicherung, (Berührungs-) Ängsten oder Selbstvorwürfen der Eltern oftmals intensiv gefördert werden muss. Dabei spielen die Häufigkeit und Dauer der direkten Kontakte zwischen Eltern und Kind eine besondere Rolle, zumal die Kinder je nach Ausmaß der Frühgeburtlichkeit zwei bis vier Monate stationär behandelt werden. Ein frühzeitiger und häufiger Haut-zu-Haut-Kontakt, das sogenannte Känguruhing auf der Brust der Eltern, ist die beste frühe Maßnahme, da auch sehr unreife Frühgeborene dabei temperaturstabil bleiben, durch die Atembewegungen des Elternteils stimuliert werden sowie in der veränderten Körperposition in ihrem Bewegungsmuster und durch die Nutzung anderer Muskelgruppen physiotherapeutisch gefördert werden. Zahlreiche Studien belegen, dass die physiologische Stressreaktion infolge schmerzhafter Prozeduren bei Frühgeborenen, die ein Känguruhing erfahren, geringer ausfällt und dass das Känguruhing bei den Müttern die Produktion von Muttermilch anregt.[175–179]

Das Känguruhing ist neben einem Fütterungsregime, das eine energetische Erschöpfung vermeidet, und einer Versorgung, die die autonome Stabilität des Kindes fördert (Vermeidung unnötiger taktiler oder schmerzhafter Prozeduren, keine Pflege strikt „nach der Uhr“, sondern angepasst an den Schlaf-Wach-Rhythmus des Kindes), gerade bei sehr unreifen Frühgeborenen (Gestationsalter < 29 SSW) für ein besseres entwicklungsneurologisches *Outcome* entscheidend.[180–185] Bei einer kontrollierten, Kind-zentrierten Versorgung und einem effektiven Schmerz-reduzierenden Management ist die Sepsis-Rate extrem unreifer Frühgeborener signifikant verringert.[185]

In einer Kind- und Familien-orientierten neonatologischen Intensivpflege sind Mütter und Väter keine Besucher der NICU, sondern sie gehören zum Team, das sich aktiv um eine optimal an die Bedürfnisse des Kindes angepasste Pflege und Behandlung kümmert.[186,187]

5.1 Känguruhing

Das Frühgeborene benötigt den engen (auch körperlichen) Kontakt zu den Eltern[181,182,188] unter anderem auch für die möglichst vollständige und unbeeinträchtigte Ausreifung von Gehirnfunktionen.[185,189,190] Behandlungsplätze auf NICUs müssen so konzipiert sein, dass sie – bei stabilem Kind – ein Känguruhing zulassen.[1,191,192] Dieser enge Kontakt, v. a. zwischen Mutter und Kind, kann und darf nur aufgrund schwerwiegender medizinischer Gründe (z. B. intensivmedizinische Akutversorgung des Kindes oder fieberhafte Erkrankung der Mutter) limitiert werden.

Beim Känguruhing kommt das Kind frühzeitig mit dem Mikrobiom der Mutter in Kontakt, was – verglichen mit dem Erregerspektrum der Krankenhausumgebung –

in der Regel von Vorteil ist. Das Frühgeborene verfügt über diaplazentare Antikörper und in der Muttermilch enthaltene IgA zumindest über einen gewissen „Nestschutz" gegenüber dem Mikrobiom der Mutter. Eine aktuelle Cochrane-Analyse belegt bei Kindern mit einem Geburtsgewicht < 2.500 g, bei denen das Känguruhing Teil des Versorgungskonzepts war, eine verringerte Mortalität und Morbidität. Neben einem kürzeren Krankenhausaufenthalt war insbesondere das Risiko für eine nosokomiale Infektion/Sepsis verringert (RR 0,42; 95 % CI 0,24 – 0,73).[193] Auch in Nachuntersuchungen im Alter von sechs Monaten war die Rate von Infekten der tiefen Atemwege nach frühem Känguruhing niedriger (RR 0,37; 95 % CI 0,15 – 0,89).[193]

Das Känguruhing fördert zudem das frühzeitige, häufige und fortgesetzte Stillen des Kindes[193], wodurch abermals das Risiko für eine Sepsis und für eine NEC reduziert wird.

Känguruhing wird in verschiedenen Varianten ausgeführt, mit unterschiedlicher Dauer, einmal oder mehrfach täglich. Durch die Versorgung in Einzel-Familien-Einheiten auf der NICU kann die familienzentrierte Versorgung gefördert werden. Neben der aus krankenhaushygienischer Sicht günstigen Konstellation werden so im Sinne des Frühgeborenen Störungen durch Geräusche (z. B. Monitor-Alarme), Licht und andere Faktoren verringert. Ein weiterer Baustein im Versorgungskonzept Frühgeborener sind die Aufnahme der Eltern im Elternzimmer der Station während kritischer Krankheitsphasen und später fast regelhaft das *Rooming-In* mit dem Kind, für das die Mutter und zum Teil auch der Vater einige Tage vor der Entlassung in den neonatologischen Fachabteilungen mit aufgenommen werden.

Neben dem frühen Känguruhing ist Hautkontakt beim Stillen ein entscheidender Faktor für die Mutter-Kind-Bindung, für eine gute Entwicklung des Kindes und für die natürliche Keimbesiedlung.

5.2 Stillen bei mütterlicher Besiedlung mit MRE

In der Literatur finden sich keine eindeutigen Empfehlungen zum Stillen bei mütterlicher Besiedlung mit MRE. Da diesbezüglich keine kontrollierten Untersuchungen durchgeführt werden können und Einzelfälle einer Besiedlung mit MRE nach dem Stillen auch zu erwarten sind, können hier zunächst nur Daten zur generellen NEC- und Sepsis-Inzidenz bei VLBW-Frühgeborenen betrachtet werden.

Verschiedene randomisierte Studien belegen, dass Spender-Muttermilch das Risiko für eine NEC bei ELBW- bzw. VLBW-Frühgeborenen signifikant senkt.[194–199] In einer prospektiven Kohortenstudie wurde eine signifikant niedrigere NEC-Rate bei Frühgeborenen, die in den ersten 14 Tagen nach der Geburt zu mehr als 50 % mit Muttermilch ernährt wurden, festgestellt als bei einer oralen Ernährung mit weniger als 50 % Anteil Muttermilch (OR 0,17; 95 % CI 0,04 – 0,68; p = 0,02). Hinsichtlich der Inzidenz der Late-Onset-Sepsis bestand kein signifikanter Unterschied (13,0 % vs. 11,5 % bei Muttermilchanteil > 50 %).[200] Der protektive Effekt gegen die NEC wird der frühen und ausgeprägteren Darmbesiedlung mit Bifidus-Bakterien und Laktobazillen zugeschrieben. Daraus resultiert das Konzept, orale Probiotika zur NEC-Prävention einzusetzen.[40,201–203] Muttermilch ist demnach auch aus infektionspräventiven Gründen die mit Abstand am besten geeignete Ernährung für Frühgeborene.[1,200,204,205]

Eine Mutter stillt immer nur ihr eigenes Kind (ihre eigenen Kinder bei Mehrlingen). Das Anlegen des Kindes und der enge körperliche Kontakt beim Stillen sind wesentlich für eine ausreichende Milchbildung und fördern die frühe Bindung zwischen Mutter und Kind. In den ersten Lebenstagen oder -wochen wird die Muttermilch abgepumpt, solange das Frühgeborene die Muttermilch noch nicht oder noch nicht vollständig aus eigener Kraft trinken kann. Hierfür muss es – wie auch für den Umgang mit Formula-Nahrung – einen schriftlich fixierten Hygienestandard geben (Hygiene beim Abpumpen, beim Aufbereiten der Abpumpsets, bei der Lagerung, beim Aufwärmen und bei der Verabreichung über eine Ernährungssonde).[85,87,206] Durch konsequente Beachtung dieses Hygienestandards kann verhindert werden, dass es zu einer nosokomialen Übertragung von Krankheitserregern kommt, die aus Muttermilch stammen.

Ein routinemäßiges bakteriologisches Screening von Muttermilch wird nicht empfohlen.[1,207] Hingegen unterliegt gespendete Frauenmilch aus „Frauenmilchbanken"[196,208] speziellen mikrobiologischen Kontrollen.[206] Unter anderem wird dabei die Keimzahl als zielführendes Kriterium für die Freigabe angesehen. Gespendete Muttermilch mit weniger als 103 KBE pro mL darf nach den Vorgaben der GKinD[209] auch Hochrisikokindern verabreicht werden. Eine Speziesdifferenzierung ist bei dieser Keimzahl nicht vorgesehen. Prinzipiell besteht die Möglichkeit der Pasteurisierung von Muttermilch.[210]

Mit Ausnahme der CMV-Inaktivierung ist jedoch nicht bewiesen, dass pasteurisierte Muttermilch die Rate von Infektionen beim Frühgeborenen senken kann.

Im Einzelfall sind Konstellationen denkbar, bei denen eine besiedelte Mutter beim Stillen mit ihrem nicht besiedelten Kind in Kontakt kommt. Ebenso ist denkbar, dass bestimmte Infektionserreger beim Stillen oder beim Känguruhing vom Kind auf die Mutter übertragen werden.

Die derzeitige Datenlage erlaubt es nicht, eine Evidenz-basierte Leitlinie für das Känguruhing und Stillen bei mütterlicher MRE-Besiedlung zu formulieren. Prinzipiell wird die Besiedlung des Frühgeborenen mit den MRE der Mutter bzw. der Eltern nicht vollkommen vermeidbar sein.[211,212] Vielmehr ist ein risikoadaptiertes Handlungsmuster zu empfehlen, wobei hinsichtlich des Risikos auch aufgeklärt werden sollte, dass schwerwiegende Konsequenzen nicht generell zu erwarten sind.

Allerdings besteht bei bestimmten opportunistischen Infektionserregern, u. a. *Klebsiella spp.*, *Serratia marcescens* oder *Actinetobacter spp.*, nicht nur ein generelles Infektionsrisiko, sondern auch ein Risiko für spezielle Komplikationen wie z. B. eine bakterielle Ventrikulitis/Meningitis nach stattgehabter intraventrikulärer Hämorrhagie. Bei Kindern mit einem aktuellen Gewicht < 1.500 g und Gefäßkathetern (NVK, NAK, Einschwemmkatheter) ist bei mütterlicher/väterlicher MRE-Besiedlung ein Känguruhing nicht uneingeschränkt zu empfehlen. Für das Känguruhing beatmeter Frühgeborener wurden Sicherheitskriterien entwickelt.[213]

Allgemeine Empfehlungen, die über die sorgfältige Beachtung der Basishygiene[1] und die gemeinsame Isolierung von Mutter und Kind (*Rooming In*) hinausgehen, können auf der Grundlage wissenschaftlicher Evidenz nicht abgegeben werden. Das Behandlungsteam sollte hier im Interesse der Familie nach individuellen Lösungen suchen und die Eltern in die Überlegungen durch eine angemessene Aufklärung einbeziehen.

Ein mögliches Vorgehen bei 3MRGN- oder 4MRGN-Besiedlung der Mutter (und negativen Screening-Befunden beim Kind) könnte vor dem Hintergrund der extrem limitierten Möglichkeiten einer antibiotischen Therapie bis zum Erreichen der 37. SSW so aussehen:

- Zurückhaltung hinsichtlich eines Haut-zu-Haut-Känguruhings, solange das Kind beatmet ist und einen venösen oder arteriellen Katheter in den Nabelgefäßen hat.
- Die Eintrittsstelle peripher angelegter venöser Einschwemmkatheter wird in der Regel mit einem transparenten Folienverband abgedeckt und so vor externer Kontamination geschützt.
- Bei einem Gewicht von < 1.500 g ist nicht regelhaft davon auszugehen, dass das Kind gestillt wird, sodass ein Pasteurisieren der abgepumpten Muttermilch als Präventionsmaßnahme erwogen werden kann.
- Bei einem Gewicht > 1.500 g scheint bei guter Stillhygiene das Stillen des Kindes vertretbar, wobei allerdings bei 4MRGN abermals Zurückhaltung angezeigt ist.
- Es darf ferner nicht vergessen werden, in den Elternzimmern und im ambulanten Umfeld durch geeignete Hygienemaßnahmen eine Übertragung von MRE auf nachfolgende Eltern zu verhindern.[188]

5.3 Verhalten bei MRE-besiedelten Zwillingen

Für MRSA gibt es – wie zu erwarten – Hinweise auf eine postnatale Übertragung unter Mehrlingen, die möglicherweise von den Eltern ausging.[214–217] Sind Mehrlinge mit dem gleichen Erreger kolonisiert, können sie gemeinsam kohortiert/kohortenisoliert werden. Ist dies nicht der Fall, ist eine Übertragung unter Mehrlingen in der vulnerablen Phase der intensivmedizinischen Behandlung ebenso zu vermeiden wie die Übertragung auf andere Patienten der NICU. Hierzu ist eine intensive Information und Schulung der Eltern erforderlich, die natürlich weiterhin Kontakt zu all ihren Kindern haben dürfen.

Ggf. sind die Eltern auch in die Barrieremaßnahmen einzuweisen, die über die Basishygiene[1] hinausgehen (z. B. gezielter Einsatz von Einmalhandschuhen und Patientenbezogenen langärmeligen Schutzkitteln mit Bündchen zusätzlich zur Händedesinfektion, Mund-Nasen-Schutz; Ablegen der Schutzkleidung vor Verlassen des Isolierzimmers bzw. des Isolierbereichs usw.).

5.4 Verhalten bei Untersuchungen in Funktionsbereichen

Für Funktionsbereiche muss es im Hygieneplan erregerspezifische Hinweise zu allen Maßnahmen geben, die über die Basishygiene hinausgehen. Dies ist besonders relevant für Patienten, die mit MRE kolonisiert oder infiziert sind (MRSA, VRE, 3- oder 4MRGN). Damit die entsprechende Funktionseinheit sich auf zusätzliche Hygienemaßnahmen vorbereiten kann, ist es sinnvoll, die Mitarbeiter (z. B. im Röntgen, OP, MRT, CT) vorab zu informieren.

Wichtig ist das Vorhandensein erregerspezifischer Hygienepläne (oder Merkblätter) auch, damit nicht immer wieder dieselben Diskussionen geführt werden müssen, welche Maßnahmen erforderlich sind und welche nicht.

Oft begegnet man in der Praxis der Vorstellung, ein bestimmtes Gerät (wie z. B. ein MRT) oder ein Eingriffsraum/OP müsse aufgrund des sogenannten „Einstundenwertes" der In-vitro-Testung von Desinfektionsmitteln[218] für eine Stunde stillgelegt werden, nachdem dort z. B. ein MRSA-kolonisierter Patient untersucht oder behandelt wurde. Bei den allermeisten Erregern (inklusive MRSA) genügt eine Wischdesinfektion mit einem geeigneten Mittel, und die entsprechenden Geräte oder Räumlichkeiten können wieder genutzt werden, sobald das Desinfektionsmittel getrocknet ist.

Die in der Neonatologie anders bewerteten 2MRGN NeoPäd (*in vitro* lediglich sensibel gegen Fluorchinolone und Carbapeneme) implizieren bei erwachsenen Patienten keine speziellen zusätzlichen Hygienemaßnahmen[219] und werden daher in mikrobiologischen Befundberichten erwachsener Patienten nicht als „multiresistente Erreger" ausgewiesen.

6. Outcome nach Late-Onset-Sepsis

Die neonatale Sepsis ist weltweit die Hauptursache perinataler Morbidität und Mortalität. Die Letalität der Early-Onset-Sepsis wird mit 35–37 % für Kinder unter 1.500 g angegeben.[220,221] Daten aus dem German Neonatal Network (GNN) zeigen, dass die Gesamtmortalität von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g trotz modernster Intensivmedizin gegenwärtig immer noch bei ca. 10 % liegt.[222]

In einer aktuellen Datenerfassung des Geburtsjahres 2010 im GNN (221 verstorbene Frühgeborene von 2.221 lebend geborenen Frühgeborenen) wurden Erkrankungen der Lunge (29 %) und Sepsis (17 %) als häufigste Todesursachen dokumentiert.[223] Demnach sind peripartale und nosokomiale Infektionen in dieser Patientengruppe eine wichtige Todesursache, die Mehrheit der verstorbenen Frühgeborenen verstirbt jedoch aus anderen Gründen. Diese Beobachtungen werden durch Daten aus Großbritannien zu Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 24 und 31 Wochen gestützt.[224] Dort lag das mediane Gesta-

tionsalter der verstorbenen Kinder bei 26 Wochen (IQR [c] 25–28 Wochen) und das mediane Geburtsgewicht bei 880 g (IQR 700–1.170 g). Auch in dieser Studie waren Infektionen und die NEC wichtige Todesursachen, beide zusammen waren mit 11–21 % aller Todesfälle jedoch deutlich seltener für den Tod der Kinder verantwortlich als andere Ursachen (z. B. Lungenunreife, angeborene Fehlbildungen).

Neben der direkten Morbidität und Mortalität sind neonatale Infektionen in hohem Maße für Defektheilungen mit lebenslanger Behinderung verantwortlich.[225,226] Die neonatale Sepsis ist unabhängiger Risikofaktor für die chronische Lungenerkrankung des Frühgeborenen (BPD, CLD). In mehreren unabhängigen Studien konnte gezeigt werden, dass das Risiko einer BPD durch neonatale Infektionen verdoppelt wird.[227–231] Die Wahrscheinlichkeit einer periventrikulären Leukomalazie ist nach neonataler Infektion ebenfalls erhöht und geht fast immer mit der Ausbildung von Bewegungsstörungen einher.[230,232]

7. Beschreibung der Ist-Situation in deutschen NICUs

7.1 Definitionen und Limitationen der Diagnostik

Die neonatale Sepsis ist eine systemische bakterielle Infektion des Neugeborenen. Sie geht mit einer überschießenden Inflammationsreaktion (systemisch inflammatorisches Responsesyndrom, SIRS) einher, die aufgrund klinischer Befunde auf eine Infektion zurückzuführen ist (klinische Sepsis) oder durch den Nachweis eines Erregers diagnostiziert wird (gesicherte Sepsis).[233] Während die Early-Onset-Sepsis (Beginn vor 72 Lebensstunden) durch Keimübertragung vor oder während der Geburt ausgelöst wird, ist aus krankenhaushygienischer und infektionspräventiver Sicht vor allem die nosokomiale Late-Onset-Sepsis (nosokomiale Sepsis des Neugeborenen) entscheidend (Beginn später als 72 Stunden nach der Geburt).[234]

Bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen mit V. a. Sepsis werden Blutkulturen vor Beginn (oder vor einer Umstellung) der Antibiotikatherapie abgenommen. Die Wahrscheinlichkeit des Bakteriennachweises in der Blutkultur ist nicht abhängig von der Anzahl der Abnahmen (der Blutkulturflaschen), sondern von der pro Kulturansatz abgenommenen Blutmenge.

Bei Frühgeborenen mit einem aktuellen Gewicht unter 1.500 g wird für eine Blutkultur eine Mindestmenge von 1 mL Blut empfohlen.[235–238] Aufgrund schwieriger Abnahmebedingungen wird bei sehr unreifen Frühgeborenen diese Blutmenge in einem erheblichen Teil der Fälle nicht erreicht.

Bei aus einem zentralen Venenkatheter oder einem Nabelvenenkatheter abgenommenen Blutkulturen ist das Risiko einer Kontamination der Kultur durch eine vorbestehende Kolonisation des Katheterhubs erhöht.[60,61]

Auch unter den Frühgeborenen, bei denen sich aus der Sicht der behandelnden Neonatologen der Verdacht einer systemischen Infektion aus dem klinischen Verlauf und dem Verlauf anderer Laborparameter (z. B. C-reaktives Protein, Interleukin 6, Interleukin 8, Procalcitonin) bestätigt, ist die Rate positiver Blutkulturen insgesamt niedrig (10 % bis max. 20 %). Die insgesamt niedrigen Raten positiver Blutkulturen bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis sind charakteristisch für diese Patientenpopulation. Sie erschweren die Beurteilung, ob eine systemische Infektion durch ein vorab kolonisierendes MRE-/MRGN-Isolat verursacht wurde oder nicht. Multiplex-PCR-basierte Nachweisverfahren der häufigsten Sepsiserreger im Blut bilden aus verschiedenen Gründen (Kosten, falsch-positive Befunde) bislang bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen noch keine hinreichend gute Alternative zum „Goldstandard“ Blutkultur.

7.2 Informationen aus der Neonatalerhebung Baden-Württemberg

Die Rate der in der Neonatalerhebung des Landes Baden-Württemberg [d] im Zeitraum 2007 bis 2009 gemeldeten systemischen Infektionen lag bei 7,7 %. Die in Deutschland im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System für Neonatologische Intensivstationen (NEO-KISS) gemeldeten Zahlen für die nosokomiale Sepsis zeigen, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit abnehmendem Geburtsgewicht und Gestationsalter zunimmt. Von der Gruppe der Kinder bis kleiner 500 g mit einer Inzidenzdichte von 6,02 (25 %-, 75 %-Quartil 0,00–12,82) nimmt diese in der Gruppe von 500 g bis kleiner 1.000 g auf 4,48 (25 %-, 75 %-Quartil 1,88 – 7,63) und in der Gruppe 1.000 g bis kleiner 1.500 g auf 3,01 (25 %-, 75 %-Quartil 1,56 – 4,90) ab (NEO-KISS, Berechnungszeitraum 2006 – 2010, 23. Mai 2011).

8. NEO-KISS, Infektionssurveillance in NICU

8.1 Bedeutung der Surveillance bei der Prävention

“When you can measure what you are speaking about, and express it in numbers, you know something about it, when you cannot express it in numbers, your knowledge is of a meager and unsatisfactory kind.”

Der britische Physiker Lord Kelvin formulierte bereits im letzten Jahrhundert so einen der Grundzüge der modernen Wissenschaften: Wenn man etwas nicht messen und in Zahlen ausdrücken kann, dann ist das Wissen darüber dürftig und unzureichend. Auf diesem Grundprinzip basiert auch das Prinzip der Surveillance – gleichgültig, ob es sich um Surveillance von nosokomialen Infektionen, Antibiotikaeinsatz oder von multiresistenten Erregern handelt. Gerade im Zusammenhang mit Infektionen und multiresistenten Erregern sind Daten zur Epidemiologie ein substanzielles Werkzeug zur Prävention. Die Surveillance liefert solche unabdingbar benötigten Daten primär für einzelne Bereiche, Einrichtungen und Krankenhäuser.

(c) Interquartilsabstand, 25.–75. Perzentile
(d) http://www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/44qualitaetssicherung/neonatalerhebung/index.html

Die hierbei in erster Linie für die interne Infektionsprävention generierten Daten können aber auch für die Beschreibung der epidemiologischen Situation in Deutschland genutzt werden. Der Begriff Surveillance meint sehr viel mehr als die bloße Registrierung von Ereignissen. Er beschreibt die Erhebung, aber auch die Bewertung und die Rückmeldung der Erkenntnisse an die vor Ort Tätigen.

Dem Hygienepersonal wird ebenso wie dem medizinischen Personal damit die Möglichkeit gegeben, den Erfolg ihrer Präventionsbemühungen beurteilen zu können und ggf. neue Präventionsstrategien zu etablieren. Die Surveillance ist eine der Grundsäulen des modernen Hygienemanagements. Die *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) in den USA, das *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) in Europa sowie in Deutschland das Robert Koch-Institut (RKI) erachten die Surveillance als allgemein akzeptierte und unabdingbare Methode, um nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger zu reduzieren. Der Gesetzgeber hat in § 23 IfSG bereits im Jahr 2001 die Durchführung einer Surveillance von nosokomialen Infektionen und Erregern mit speziellen Resistenzen in allen Krankenhäusern in Deutschland verpflichtend festgelegt.

8.2 Infektionsraten und Resistenzstatistiken

Die bei der Surveillance geforderte Bewertung von Infektionen und Resistenzen setzt unabdingbar die gleichzeitige Erfassung relevanter einrichtungsinterner Bezugsdaten sowie die Schaffung einrichtungsübergreifender Referenzdaten voraus.[239] Durch den einheitlichen Bezug von Infektions- oder Resistenzhäufigkeiten auf geeignete standardisierende Populationsgrößen oder Risikofaktoren sind Interpretationen der Surveillancedaten einzelner Einrichtungen für die Qualitäten „niedrig, normal oder hoch" in Bezug auf andere Einrichtungen möglich. Neben dieser Bewertungsmöglichkeit stimuliert der Vergleich mit Referenzdaten Präventionsmaßnahmen in stärkerem Maße als bei alleiniger Betrachtung des zeitlichen Verlaufs.

8.3 Häufigkeitsmaße von Infektionen und Resistenzen

Eine einfache Methode der Standardisierung in der Infektionsepidemiologie ist der Bezug der Ereignisse (z. B. nosokomiale Infektionen oder multiresistente Erreger) auf die Population unter Risiko (z. B. Patienten), die beobachtet wurde. Aus der Anzahl neu aufgetretener Ereignisse pro beobachtete Population lässt sich die Inzidenz berechnen (z. B. Anzahl nosokomialer Sepsisfälle pro 100 Patienten). Auch das Auftreten von resistenten Erregern lässt sich so ausdrücken (z. B. Anzahl neu erworbener MRSA pro 100 Patienten). Je nachdem wie häufig das gemessene Ereignis üblicherweise ist, werden die Ereignisse auf 100, 1.000 oder 10.000 Patienten bezogen. Durch die Berechnung der Inzidenz kann die unterschiedliche Zeitdauer jedes Einzelnen unter Risiko (z. B. Krankenhausaufenthalt) zunächst nicht berücksichtigt werden. Es steht jedoch ein weiterer Parameter zur Verfügung, der auch die Zeitdauer des Risikos standardisiert. Dies ist die Inzidenzrate (auch Inzidenzdichte genannt). Die Inzidenzrate berechnet sich aus der Anzahl aufgetretener Neuerkrankungsfälle pro Summe der Zeiträume, in denen jeder Einzelne erkranken konnte. Meist wird die Inzidenzrate in der Infektionsepidemiologie auf 1.000 Patiententage bezogen, je nach Häufigkeit des Ereignisses können diese aber auch auf 10.000 oder 100.000 Patiententage standardisiert werden. Die Inzidenzrate drückt so die Anzahl neuer Infektionen oder neuer multiresistenter Erreger pro z. B. 1.000 beobachteter Patiententage aus.

Als Ausdruck der Häufigkeit resistenter Erreger wird zudem sehr häufig, da über Labordaten leicht zu erheben, die Resistenzrate angegeben. Hierunter versteht man den Anteil der resistenten Erreger unter allen getesteten Erregern der gleichen Art (z. B. Anteil von MRSA unter *S. aureus*). Die Relevanz eines resistenten Erregers für Patienten lässt sich aus der Resistenzrate jedoch nicht ohne Weiteres ableiten.

8.4 Das NEO-KISS

In Deutschland besteht die Möglichkeit sich an bereits etablierten Surveillance-Systemen zu beteiligen. Bestehende Surveillance-Systeme in Deutschland für nosokomiale Infektionen bzw. Erreger mit speziellen Resistenzen sind z. B. das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) des Nationalen Referenzzentrums für die Surveillance nosokomialer Infektionen.

Das KISS ist modulartig aufgebaut. Es existieren verschiedene KISS-Module mit jeweils angepasster Surveillance-Methodik zur Infektionssurveillance und zur Erregersurveillance bei unterschiedlichen Risikopopulationen. Die Surveillance von nosokomialen Infektionen (primäre Sepsis, Pneumonie, nekrotisierende Enterokolitis) bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500 g wird im Modul NEO-KISS durchgeführt (Tab. 3). In diesem Modul wird eine Surveillance von nosokomialen Infektionen inkl. deren Erreger und seit 2013 auch eine Surveillance von Erregern mit besonderer epidemiologischer Relevanz [MRSA, VRE, multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)] und der Antibiotikatherapie bei Frühgeborenen durchgeführt. Grundprinzip von multizentrischen Surveillance-Systemen ist, dass den Teilnehmern eine einheitliche Surveillance-Methode vorgegeben wird. Um die Vergleichbarkeit der Daten einer großen Zahl von Teilnehmern sicherzustellen, wird das Prinzip der Datenerhebung möglichst standardisiert eingefordert, Definitionen und Bewertungskriterien der zu erfassenden Parameter

Geburtsgewicht	Mittlere Dauer der Surveillance (*)	Device-Anwendungsrate im Median	
		Beatmung	Gefäßkatheter
FG < 500 g	53 Tage	79 %	63 %
500 – 999 g	49 Tage	55 %	51 %
1.000 – 1.500 g	28 Tage	25 %	47 %

Tab. 3: NEO-KISS Referenzdaten 2007 – 2011

(*) Die Frühgeborenen bleiben in der Surveillance, bis sie ein Gewicht von 1.800 g erreicht haben oder vorher entlassen/verlegt wurden oder verstorben sind.

sind vorgegeben. Die Daten werden patientenbezogen für jedes Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500 g erfasst. Die Dokumentation wird überwiegend von den behandelnden Ärzten oder Hygienefachpersonal durchgeführt.

8.5 Infektionshäufigkeiten bei Frühgeborenen – Daten des NEO-KISS

Die Daten des NEO-KISS liefern Erkenntnisse zur Epidemiologie von nosokomialen Infektionen und deren Erregern bei Frühgeborenen unter 1.500 g Geburtsgewicht.
Für die Jahre 2007 bis 2011 liegen Informationen von 33.048 Patienten mit 1.210.861 Patiententagen aus 228 neonatologischen Abteilungen vor. Insgesamt entwickelten sich bei den Patienten 7.389 nosokomiale Infektionen, 5.735 Fälle von primärer Sepsis, 962 Fälle einer NEC und 692 Pneumonien. Dies entspricht einer Inzidenz nosokomialer Infektionen von 22,4/100 Patienten bzw. einer Inzidenzdichte von 6,1/1.000 Patiententage.

8.6 Erreger der primären Sepsis bei Frühgeborenen – Daten des NEO-KISS

2.946 primäre Sepsisfälle in der NEO-KISS-Datenbank (2007 bis 2011) waren laborbestätigte Sepsisfälle mit Erregernachweis. Tabelle 4 zeigt die acht häufigsten Erreger der primären Sepsis bei Frühgeborenen. Die Häufigkeit der multiresistenten Erreger MRSA, VRE, ESBL (ESBL-*E. coli* und ESBL-*K. pneumoniae*) im NEO-KISS bei der primären Sepsis ist in Tabelle 5 dargestellt.

8.7 Zeitliche Entwicklung der Häufigkeit von nosokomialen Infektionen mit MRSA, ESBL und VRE

Bezogen auf alle im NEO-KISS erfassten nosokomialen Infektionen (primäre Sepsis, Pneumonie und nekrotisierende Enterokolitis) ereigneten sich in den Jahren 2007 bis 2011 bei den 33.048 Patienten insgesamt 119 Infektionen mit MRE. 33 Infektionen waren MRSA-Infektionen, 32 ESBL-*E. coli*-Infektionen, 31 ESBL-*K. pneumoniae*-Infektionen und 23 VRE-Infektionen. Abbildung 1 stellt die zeitliche Entwicklung der Inzidenz nosokomialer Infektionen mit multiresistenten Erregern im NEO-KISS dar.

Während VRE-Infektionen einen Rückgang über die Zeit erkennen lassen, schwanken die Inzidenzen nosokomialer Infektionen mit MRSA und ESBL erheblich von Jahr zu Jahr, ohne dass ein klarer Trend erkennbar ist. Zu

Erreger	Anzahl	Anteil in % (Erreger pro 100 Erreger)
total	2.946	100,00
Koagulase negative Staphylokokken	1.499	50,88
Staphyloccocus aureus	300	10,18
Enterokokken spp.	205	6,96
Escherichia coli	158	5,36
Enterobacter spp.	148	5,02
Klebsiella spp.	129	4,38
Candida albicans	90	3,05
Serratia spp.	37	1,26
Andere	280	9,50

Tab. 4: Erreger der primären Sepsis (Daten 2007–2011; 33.048 Patienten; 1.210.861 Patiententage)

Erreger	Anzahl	Resistenzrate (%) (#)	Anteil (%) an allen Sepsiserregern	MRE-Sepsis pro 1.000 Patienten	MRE-Sepsis pro 100.000 Patiententage
MRSA	23	7,7	0,78	0,70	2
VRE	13	6,3	0,44	0,39	1
ESBL-*E. coli*	18	11,4	0,61	0,54	1
ESBL-*Klebsiella spp.*	22	17,1	0,75	0,67	2

Tab. 5: Multiresistente Erreger der primären Sepsis (Daten 2007–2011; 33.048 Patienten; 1.210.861 Patiententage)

MRE = multiresistente Erreger; MRSA = Methicillin-resistenter *S. aureus*; ESBL = extended spectrum Beta-Lactamase; VRE = Vancomycin-resistente Enterokokken; (#) Anteil der resistenten Varianten an allen Erregern der gleichen Art

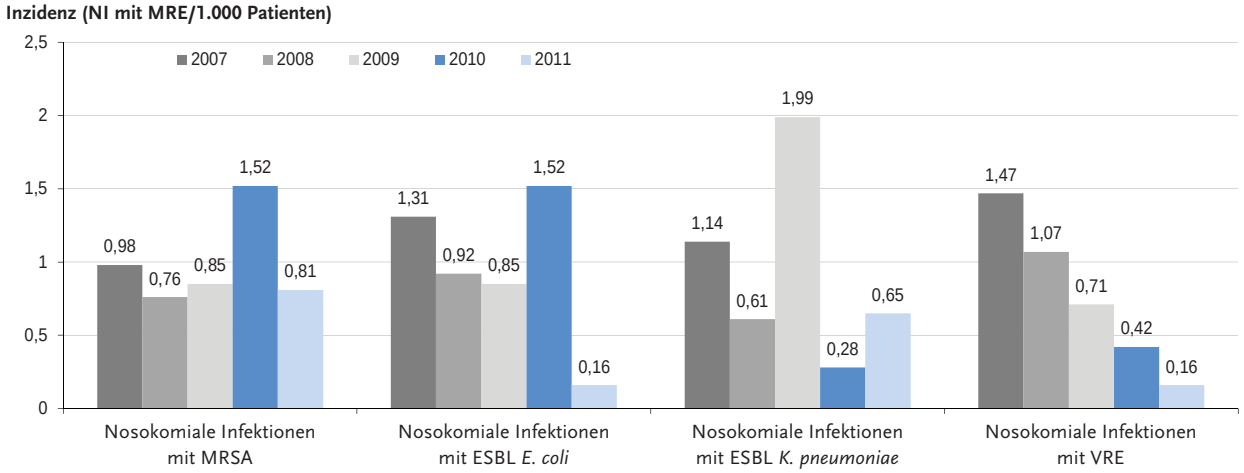

Abb. 1: Inzidenz nosokomialer Infektionen (NI) mit multiresistenten Erregern (MRE) pro Kalenderjahr (nosokomiale Infektion mit multiresistentem Erreger/1.000 Patienten); NEO-KISS 2007 bis 2011

berücksichtigen ist jedoch auch, dass es sich insgesamt um sehr kleine Zahlen pro Jahr und Erreger handelt (1 bis 14 MRSA/ESBL/VRE-Infektionen bei 6.118 bis 7.218 Frühgeborenen pro Kalenderjahr).

8.8 Epidemisches Potenzial ausgewählter Infektionserreger

Aktuelle, bislang noch nicht publizierte Auswertungen aus dem NEO-KISS (pers. Kommunikation mit Christine Geffers, Frank Schwab, Brar Piening, Juli 2013) zeigen erhebliche Unterschiede im „epidemischen Potenzial" bestimmter Infektionserreger. Die oben Genannten sind folgender Frage nachgegangen: Erhöht sich bei Anwesenheit eines infizierten Frühgeborenen (GG < 1.500 g) mit Sepsis durch einen bestimmten Erreger das Risiko für andere Frühgeborene der gleichen NICU, ebenfalls eine Sepsis mit dem gleichen Erreger zu entwickeln (Clustereffekt)?

Grundlage für die Analyse waren die NEO-KISS-Daten von Januar 2000 bis Dezember 2011 (n = 44.818 Frühgeborene < 1.500 g Geburtsgewicht; 230 NICUs, 1.674.374 Patiententage; 7.385 Patienten mit Sepsis, Inzidenz 17/100 Patienten). Eine Besiedlung mit dem jeweiligen Erreger oder klinische Sepsis-Episoden ohne Erregernachweis in der Blutkultur wurden hier nicht berücksichtigt. Mit einem mehrschrittigen Verfahren der logistischen Regression unter Beachtung der relevanten Confounder in einem Modell verallgemeinerter Schätzungsgleichungen ergaben sich die in Tabelle 6 dargestellten Zusammenhänge.

Demnach ist die adjustierte Wahrscheinlichkeit, dass auf einer NICU zeitnah mehrere Patienten wegen einer Sepsis durch *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa* oder *Klebsiella spp*. behandelt wurden, um den Faktor 164, 67 bzw. 11 erhöht. Dies spricht für ein besonders hohes epidemisches Potenzial vor allem der beiden erstgenannten Infektionserreger.

8.9 Limitationen

Unabhängig von der Infektionssurveillance ist es im Sinne einer guten klinischen Praxis erforderlich, diagnostische Standards für das Vorgehen bei Infektionsverdacht festzulegen und deren Einhaltung im Klinikalltag sicherzustellen. Auch für NICUs gilt, dass sich die Rate der vor Beginn einer Antibiotikatherapie abgenommenen diagnostischen Kulturen auf die Häufigkeit von nosokomialen Infektionen mit Erregernachweis auswirken kann.[240]

Gerade wenn in bestimmten Bereichen die Surveillance nosokomialer Infektionen als kontinuierliche Maßnahme der Qualitätssicherung (zum Beispiel vom Gemeinsamen Bundesausschuss, http://www.g-ba.de/) vorgeschrieben wird, sollten Hygienefachpersonal oder anderen „externen" Mitarbeitern zur Primärdokumentation Surveillancedaten zur Verfügung gestellt werden.[241,242]

Außerdem sollte klar geregelt sein, welcher Neonatologe (oder welcher Hygienebeauftragte Arzt) die erfassten Rohdaten gemeinsam mit dem Hygienefachpersonal vor der Dateneingabe validiert.

Ein direktes „Benchmarking" zwischen unterschiedlichen NICUs ist aufgrund mannigfacher Confounder (z. B. Anteil von Frühgeborenen mit kongenitalen Fehlbildungen und Syndromen, Anteil von Frühgeborenen mit chirurgischen Eingriffen usw.) schwierig und nicht primäres Ziel der Surveillance.[243] Wenn eine NICU in einem bestimmten Bereich (z. B. Beatmungs-assoziierte Pneumonien) besonders hohe Infektionsraten aufweist, liegt es in der Verantwortung der Neonatologen (des Behandlungsteams) sowie des Hygienefachpersonals vor Ort, die möglichen Ursachen für diese Ergebnisse kritisch zu überprüfen und ggf. zu beseitigen.[244,245]

Die Grundidee der Surveillance von nosokomialen Infektionen im KISS ist die Feststellung des endemischen Niveaus, dessen zeitliche Entwicklung und qualitative Bewertung. Die Surveillance nosokomialer Infektionen und das Prinzip des KISS zielt nicht auf die Erkennung von Ausbrüchen ab, insbesondere nicht bei Patienten, die in die Surveillance nach NEO-KISS gar nicht einzuschließen sind.[246] Das Datenmanagement im KISS läuft über ein webbasiertes System, das den teilnehmenden NICUs eine Auswertung der gemeldeten Daten „auf Knopfdruck"

Erreger	N	Logistische Regression			GEE-Modell		
		crude	adjusted	by	crude	adjusted	by
KNS	2.237	9,8	5,8	PT, GG, EA	9,0	5,5	NITS, GG, EA
SAU (inkl. MRSA)	435	14,1	10,8	PT	12,2	9,0	NITS, PT
MRSA (ab 2007)	23	28,8	16,4	PT	24,5	12,2	NITS, PT
ENT (bis 2007 ENT+VRE)	250	8,2	3,9	PT, GG	7,2	3,3	NITS, GG
ENB	246	14,0	9,1	PT, GG	12,2	8,2	NITS, PT, GG
KLE (inkl. ESBL_KLE)	214	19,3	12,1	PT, GG	18,2	11,0	NITS, PT, GG
ESBL-KLE (ab 2007)	23	46,2	24,1	PT	36,6	22,2	NITS, PT
ECO (inkl. ESBL_ECO)	232	17,6	10,1	PT, GG, EA	14,9	9,0	NITS, PT, GG, EA
ESBL-ECO (ab 2007)	18	152,9	161,7	PT, G	148,4	181,3	NITS, PT
SER	59	195,0	175,0	PT	181,3	164,0	NITS, PT
PAE	39	123,3	67,4	PT	109,9	66,7	NITS, PT

Tab. 6: Adjustiertes „epidemisches Potenzial" bestimmter Infektionserreger

Effektmaße der Regressionsmodelle: Logistische Regression Odds Ratio (OR), GEE-Model Incidence Rate Ratio (IRR).
PT = Patiententage, GG = Geburtsgewicht, GA = Gestationsalter, EA = Entbindungsart, G = Geschlecht, NITS = NEO-Abteilung

für jeweils frei definierbare Zeiträume gestattet. Diese umfasst dann tagesaktuell alle im System eingegeben Datensätze. In vielen NICUs werden die Daten aus verschiedenen Gründen mit erheblicher zeitlicher Verzögerung in das System eingegeben. Es muss demnach neben dem NEO-KISS (oder einem analogen Erfassungssystem für NI) in der klinischen Praxis weitere Handlungspfade geben, die sicherstellen, dass Infektionsausbrüche so zeitnah wie möglich erkannt werden.

9. Evaluation der Umsetzung der KRINKO-Empfehlungen (2007, 2011)

In einer aktuellen Publikation der Monatsschrift Kinderheilkunde wurde die Umsetzung der KRINKO-Empfehlungen von 2007 (inklusive der Aktualisierung von 2011) in den 47 NICUs des Deutschen Frühgeborenennetzwerks (GNN) untersucht.[222] Das GNN ist eine prospektive Kohortenstudie zur Langzeituntersuchung von VLBW-Frühgeborenen. In diesem Netzwerk werden mittlerweile pro Jahr standardisierte Daten von ca. 2.000 VLBW-Frühgeborenen aus 47 Behandlungszentren ausgewertet. Die Daten der Frühgeborenen werden durch ein Monitoring vor Ort überprüft.

Den teilnehmenden Studienzentren wurde im Zeitraum April bis Juni 2012 ein Fragebogen zur praktischen Umsetzung der KRINKO-Empfehlungen zugesandt. Der Rücklauf der Fragebögen erfolgte auf dem Postweg oder im persönlichen Gespräch mit dem zuständigen Studienarzt im Rahmen des Vor-Ort-Monitorings. In Tabelle 7 sind die Daten zu strukturellen Voraussetzungen der Behandlungszentren zusammengefasst.

Weitere Ergebnisse:

- Mehr als 90 % der Zentren verfügen über schriftlich hinterlegte Handlungsanweisungen für Prozeduren (z. B. ZVK-Anlage) bzw. verbindliche Hygienestandards (Zubereitung von Infusionslösungen, Desinfektion von Handkontaktflächen, Pflege bei Gefäßkathetern, Verabreichung von Sondennahrung). Zur Lagerung und zum Transport von Formula-/Sondennahrung haben 81 % einen schriftlichen Standard, zur Prävention Beatmungsassoziierter Pneumonien nur 61 %.
- Die personelle Ausstattung der Pflege unterliegt einer deutlichen Schwankungsbreite (Betreuungsschlüssel Patienten/Pflegekraft: Median 2,5; Range: 2–6) und ist somit in vielen NICUs niedriger, als von den Fachgesellschaften empfohlen.[247]
- 24/47 (51 %) der Befragten bemängeln, dass aufgrund baulicher Voraussetzungen eine konsequente Umsetzung von Isolierungsmaßnahmen (Einzelzimmer oder Kohortierung) kaum möglich sei. Aus dem gleichen Grund kann der von der KRINKO 2007[1] empfohlene Mindestabstand von zwei Metern zwischen den Behandlungsplätzen im Intensivpflegebereich oft nicht eingehalten werden.
- Unter den befragten GNN-Zentren führen 98 % ein konsequentes Aufnahme-Screening der bei ihnen geborenen Frühgeborenen < 1.500 g durch, 39/47 (83 %) der Zentren veranlassen ein Screening bei von außen

Strukturparameter	
Behandlungszentrum (n, %)	
Perinatalzentrum mit Kinderzentrum und interner Kinderchirurgie	29/47 (62 %)
Perinatalzentrum mit Kinderklinik und externer Kinderchirurgie	7/47 (15 %)
Perinatalzentrum ohne Kinderklinik	7/47 (15 %)
Kinderklinik ohne Kinderchirurgie	4/47 (9 %)
Teilnahme an NEO-KISS (n, %)	38/47 (81 %)
Krankenhaushygieniker (n, %)	47/47 (100 %)
am Standort (n, %)	36/47 (77 %)
Hygienebeauftragter Arzt im Behandlungszentrum (n, %)	47/47 (100 %)
Regelmäßige Hygieneschulungen (n, %)	46/47 (94 %) (Median 2 x/Jahr)
Reinigungspersonal (externe Firma, „Outsourcing") (n, %)	30/47 (64 %)
Schulung des Reinigungspersonals erfolgt durch Hygiene (n, %)	25/36 (69 %) (*)
Patientennahe Zusammenarbeit mit pädiatrischen Infektiologen/ Antibiotic Stewardship (n, %)	19/47 (40 %)
Bettenausstattung	
Bettenanzahl Intensivpflegebereich (Median/Range)	16/7–30
Anzahl Isolierzimmer Intensivpflegebereich (Median/Range)	2/0–10
Tagesaktuelle Belegung Intensivpflegebereich (Anzahl Patienten, Median/Range)	11/3–27
Personelle Ausstattung	
Tagesaktueller Betreuungsschlüssel im Intensivpflegebereich, Anzahl Patienten/Pflegekraft (Median/Range)	2,5/2–6

Tab. 7: Strukturelle Voraussetzungen in den Behandlungszentren (#)

(*) Elf Zentren konnten diese Frage nicht beantworten; (#) Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages

verlegten Frühgeborenen. Die Mehrheit der Zentren führt Abstriche des Rachens und/oder des Perianalbereichs durch. Ein mikrobiologisches Screening der Eltern bei Aufnahme wird bei 9/47 (19 %) Zentren initiiert und betrifft ausschließlich Vaginal-/Perianalabstriche bei der Mutter zur Beurteilung einer möglichen vertikalen Erreger-Transmission.

- Gemäß der aktualisierten Empfehlung der KRINKO[2] führen 46/47 Zentren ein mikrobiologisches Monitoring von VLBW-Frühgeborenen auf Intensivpflegestationen mindestens 1 x/Woche (42/46 Zentren) bzw. sogar 2–3 x/Woche (4 Zentren) durch; 27/46 Zentren (59 %) untersuchen wöchentlich das Trachealsekret beatmeter neonatologischer Intensivpflegepatienten.
- Alle Zentren erhalten umgehend Nachricht von multiresistenten Isolaten und pflegen einen engen Kontakt zu den mikrobiologischen Laboren. Die Screening-Ergebnisse werden in allen befragten Zentren regelmäßig diskutiert.
- 13 Zentren (28 %) halten bei gehäufter Kolonisation mit MRE Rücksprache mit dem zuständigen Gesundheitsamt, 34 Zentren (72 %) informieren das Gesundheitsamt erst beim Auftreten von zwei oder mehr Infektionen und dem Verdacht auf einen epidemischen Zusammenhang.
- Seit 2011 haben sich in 15 % (7/47) der Zentren die Behandlungsschemata für die empirische Antibiotika-Therapie von Frühgeborenen bei Verdacht auf eine nosokomiale Infektion verändert.
- In der großen Mehrzahl der Zentren (96 %) werden neonatologische Intensivpflegepatienten mit Besiedlung durch multiresistente Erreger kontaktisoliert (Handschuh-/Kittelpflege zusätzlich zur Händedesinfektion) und kohortiert (81 %). Eine Einzelzimmer-Isolierung dieser Patienten ist nur in 51 % der NICUs möglich.
- Alle Abteilungen verwenden ausschließlich Patientenbezogene Stethoskope.
- Etwa ein Drittel der Abteilungen führt bei einer MRSA-Kolonisation einen Dekolonisationsversuch mit antiseptischen Waschungen und Mupirocin durch.
- Nur in 11 % der NICUs dürfen kolonisierte Mütter keine Muttermilch mehr für ihre frühgeborenen Kinder abpumpen bzw. nicht mehr stillen.

10. Aktualisierte Analyse: häufig in NICU-Ausbrüche involvierte MRE

10.1 Methodik

In Fortschreibung der Publikation von Gastmeier et al.[150] zu nosokomialen Ausbrüchen durch bakterielle Infektionserreger in NICUs wurde eine systematische MEDLINE-Recherche in PubMed NLM zu folgenden häufig mit Ausbrüchen assoziierten Erregern durchgeführt: *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa*. Die Suche wurde eingeschränkt auf Publikationen ab 1. Januar 2010 bis 28. Februar 2013 und auf Veröffentlichungen aus Europa, den USA, Kanada und Australien. Nach kritischer Durchsicht durch zwei Mitglieder der Arbeitsgruppe ergaben sich die in Tabelle 8 aufgeführten Ergebnisse.

Erreger	Suchergebnis (Anzahl Artikel)	Anzahl eingeschlossener Artike
Staphylococcus aureus	17	12
Serratia marcescens	9	6
Klebsiella pneumoniae	12	5
Acinetobacter baumannii	2	2
Pseudomonas aeruginosa	5	3
Gesamt	45	28

Tab. 8: Ergebnisse der systematischen Literatursuche zu nosokomialen Infektionsausbrüchen durch bakterielle Infektionserreger (1. Januar 2010 bis 28. Februar 2013)

An dieser Stelle wird nur auf einige Studien Bezug genommen. Die Publikation von Nübel et al.[248] zur Analyse eines MRSA-Ausbruchs mit Hilfe epidemiologischer Methoden und einer Ganzgenomsequenzierung der Isolate wird im Abschnitt zur Bedeutung von MRSA bei Frühgeborenen besprochen (siehe Kapitel 13.1.11).

10.2 Ausbrüche durch MRSA

Studien zu MRSA aus den USA zeigen die Zunahme des Anteils von caMRSA auch im stationären Behandlungsumfeld von NICUs in den letzten zehn Jahren.[249] In den USA kommt es durch den externen Eintrag und die nachfolgende nosokomiale Transmission von caMRSA zu nosokomialen caMRSA-Ausbrüchen in NICUs. Aus anderen Ländern gibt es Berichte über die erstmalige Beobachtung von caMRSA-Isolaten bei nosokomialen Infektionsausbrüchen in NICUs.[250,251]

In einer von zwei Publikationen aus Deutschland im Zeitrahmen der Literaturrecherche berichten Heinrich et al. über einen haMRSA-Ausbruch von Februar 2005 bis Januar 2006 in einer NICU (ST225; t003; Rhein-Hessen Stamm).[252] Sie führten eine retrospektive Analyse durch und fanden bei 27 von 358 im Ausbruchszeitraum aufgenommenen Patienten (7,5 %) sowie bei 7 von 142 untersuchten Pflegekräften (HCWs; 4,9 %) mindestens eine positive Kultur des Ausbruchsisolates. Unter den kolonisierten HCWs war auch eine für die Reinigung und Desinfektion auf der Station (auch von Inkubatoren) verantwortliche Mitarbeiterin; sie litt zudem unter einer chronischen Bronchitis.

Bei einem Kind fand sich eine systemische Infektion, bei einem anderen eine milde Konjunktivitis. Am häufigsten wurde MRSA aus Nasenabstrichen isoliert, gefolgt von Rachenabstrichen und aus Stuhlproben.

Bei 15 von 27 Frühgeborenen (56 %) wurde eine gastrointestinale Kolonisation nachgewiesen. Dies ist ein sehr hoher Anteil, verglichen mit Studien mit erwachsenen Patienten.[253,254] Ähnlich hohe gastrointestinale Kolonisationsraten wurden bisher in einer Studie auf einer pädiatrischen Intensivstation beschrieben.[255] Ein lediglich auf die Nasenvorhöfe und den Nasopharynx begrenztes Screening hätte 19 % aller persistierenden MRSA-Kolonisationen

„verpasst". Zur Eindämmung des Ausbruchs wurden vom Ausbruchsmanagementteam umfassende Maßnahmen implementiert (extensives Screening, Dekolonisation von Patienten und kolonisiertem Personal [e], Isolierung, Kohortierung, intensives Desinfektionsregime; zusätzlich zur Händedesinfektion das Tragen von Handschuhen, Schutzkitteln und Mund-Nasen-Schutz). Eine Schulung des Personals wurde durchgeführt. Der mit MRSA nasopharyngeal kolonisierten Reinigungs- und Desinfektionskraft mit chronischer Bronchitis wurde über den Betriebsarzt und die Krankenhausadministration ein neuer Arbeitsplatz außerhalb der NICU zugewiesen. Maßnahmen zur Dekolonisation bei Patienten beinhalteten Waschungen mit Polyhexanid (Sanalind®; verdünnt) einmal täglich, Mupirocin-Salbe nasal, dreimal täglich über fünf Tage, und bei ausgewählten Patienten mit persistierender gastrointestinaler Kolonisation Vancomycin oral über zehn Tage zusammen mit Lactobazillus-GG-Kapseln. Der Anteil der erfolgreich dekolonisierten Frühgeborenen betrug 10/19 (53 %). Von den gastrointestinal kolonisierten Patienten wurden nur 30 % erfolgreich dekolonisiert (vs. 78 % bei Patienten ohne MRSA-Nachweis im Stuhl; RR = 0,39; 95 % CI 95 0,14–1,06).

Vancomycin wurde bei sieben Patienten mit persistierend-positiven gastrointestinalen Kulturen verabreicht; lediglich bei einem dieser Kinder war die Dekolonisation erfolgreich. Oral verabreichtes Vancomycin scheint demnach in dieser Situation keine sinnvolle Option zu sein.

Auch in anderen aktuell publizierten Studien wird über sehr unterschiedliche Regime der MRSA-Dekolonisation bei Frühgeborenen berichtet, wobei die Autoren in der Diskussion häufig auf fehlende kontrollierte Studien hierzu hinweisen.[249] Leider fehlen in vielen Publikationen konkrete Details zum Einsatz von Mupirocin (2–3 x tgl. über 5–7 Tage) oder antiseptischen Waschungen (z. B. mit Chlorhexidin [f] bei Kindern > 1.500 g).[256] In den meisten Studien fehlen konkrete Angaben zum Erfolg dieser Maßnahmen.[249,257–259]

Des Weiteren wird nicht dargestellt, wie oft und wie lange die „erfolgreich" dekolonisierten Frühgeborenen nachuntersucht wurden.[260] Von besonderem Interesse an der Beobachtungsstudie von Murillo et al. ist, dass nach Implementierung eines Routinescreenings im gesamten Jahr 2006 keine MRSA-Infektionen auftraten (insgesamt 14 MRSA-positive Kinder unter 734 Aufnahmen = 1,9 %), da alle Kinder erfolgreich mit Mupirocin dekolonisiert werden konnten.[260] Eine mögliche Erklärung für den hohen Erfolg der Dekolonisation mit Mupirocin ist die frühe Erkennung der MRSA-Besiedlung durch das Routinescreening (niedrige Keimzahl? noch keine gastrointestinale Kolonisation?). Insgesamt unterstreichen diese aktuellen Daten die dringende Notwendigkeit kontrollierter prospektiver Studien zur MRSA-Dekolonisation bei Früh- und Neugeborenen.

Die molekulargenetische Typisierung der Isolate mit verschiedenen Methoden wurde in allen Studien zu MRSA durchgeführt. In zwei Studien konnte durch die Typisierung der Ursprung des Ausbruchsisolates einzelnen Mitarbeitern zugewiesen werden, die bestimmte MRSA-Isolate während Fernreisen (South West Pacific, Indien) erworben hatten.[259,261]

10.3 Ausbrüche durch Serratia marcescens

MacDonald et al. untersuchten die Kolonisation von sechs und Infektion eines beatmeten Frühgeborenen (mit Nachweis von *S. marcescens* im Trachealsekret) in einer NICU in Kanada.[262] Als Quelle der nosokomialen Transmission wurde eine Umgebungskontamination mit Wassertröpfchen im Umkreis von ca. 1,2 Metern aus dem Abluftventil eines HFO-Beatmungsgeräts (Sensormedics 3100) identifiziert. Die Umgebungsuntersuchung ergab zusätzlich den Nachweis von *Serratia marcescens* aus der „Wasserpfütze" auf dem Boden unter dem Ventil. (Ein Simulationsexperiment mit fluoreszierender Flüssigkeit zeigte eine Produktion von Tröpfchen über eine Distanz von ca. 1,2 Metern während des Betriebs des Oszillators.)

Maßnahmen zur Beendigung des Ausbruchs bestanden in verstärkten Infektionskontrollmaßnahmen, Isolierung, Kohortierung der Patienten, intensivierter Desinfektion der Umgebung, Händehygiene, Vorsichtsmaßnahmen bei Kontakt und Schulung des Personals. Die NICU wurde vorübergehend für Neuaufnahmen geschlossen. Um die vom Abluftventil des Oszillators abgegebenen Tröpfchen aufzufangen, wurden eine zusätzliche Sekretfalle und später ein Filter entwickelt. Interessant an dieser Untersuchung ist das systematische proaktive Vorgehen des Ausbruchsmanagementteams, das die besondere infektionsepidemiologische Bedeutung von *S. marcescens* für NICU-Patienten erkannt hat.[263] Die Autoren verweisen darauf, dass Hygienerisiken beim Einsatz von HFO-Beatmung durchaus bekannt sind[264], dass sie jedoch nicht in ausreichendem Ausmaß zur Implementierung zusätzlicher Schutzmaßnahmen geführt haben. Auch das „offene Design" ihrer NICU und der nicht ausreichende Abstand zwischen den Behandlungsplätzen wird problematisiert.

Arslan et al. berichten in einer deskriptiven Studie über einen Ausbruch durch *S. marcescens* in einer NICU in der Türkei im Dezember 2005.[265] Innerhalb von drei Tagen erkrankten sieben Frühgeborene, die alle eine parenterale Ernährung erhielten, an einer Sepsis. Am ersten Tag verstarb eines dieser Frühgeborenen unter prolongierter Beatmung an einer Lungenblutung. In Blutkulturen der infizierten Kinder und in Kulturen der parenteralen Ernährungslösungen, die in Gebrauch waren, wurde *S. marcescens* gefunden. Die Diagnostik ergab Isolate mit gleichem genetischem Profil. Nach dem Ausbruch wurde

(e) Letztendlich bei allen Mitarbeitern erfolgreich, eine Krankenschwester mit atopischer Dermatitis wurde erst nach 3 Dekolonsationszyklen MRSA-negativ.
(f) Chlorhexidin wird z. T. über die Haut resorbiert und daher in der KRINKO-Empfehlung von 2007 nicht als Mittel der Wahl für die Hautantisepsis bei Frühgeborenen angesehen.

das Protokoll für die Herstellung und Lagerung parenteraler Ernährungslösungen optimiert, das Personal bezüglich Krankenhausinfektionen und Kontaminationen geschult und eine kontinuierliche Surveillance durch ein Infektionskontroll-Komitee etabliert.

Bei Ligozzi et al. wurde von August bis Dezember 2007 bei 16 Patienten einer NICU *Serratia marcescens* nachgewiesen; sechs Kinder (38 %) entwickelten eine Infektion (Bakteriämie, Konjunktivitis, Harnwegsinfektion, Nabelinfektion).[266] *S. marcescens* wurde aus verschiedenen klinischen Proben, aus Muttermilchproben von fünf Ammen und aus einer Umgebungsprobe (Siphon) isoliert. Die Quelle des monoklonalen Ausbruchs war wahrscheinlich kontaminierte Spenderinnenmilch. Die Kinder von zwei der Ammen waren mit einem Isolat kolonisiert, das auch in der Muttermilch nachgewiesen wurde. Die gespendete Muttermilch wurde gepoolt. Die Autoren äußern sich nicht zur Prävention von nosokomialen Transmissionen durch kontaminierte Spenderinnenmilch. Das Poolen gespendeter Milch ist aus hygienischer Sicht problematisch.

Polilli et al. beschrieben einen Ausbruch durch ein 2MRGN-*Serratia marcescens*-Isolat, der im April 2011 in einer NICU in Pescara, Italien beobachtet wurde.[267] Drei Tage nach der Entlassung eines Neugeborenen, das wegen einer *S. marcescens*-Sepsis in die NICU verlegt und erfolgreich antibiotisch behandelt wurde, entwickelten vier von 16 Patienten eine Sepsis mit Nachweis von *S. marcescens*. Zwei der vier Frühgeborenen starben wahrscheinlich infolge einer Sepsis. Bei einem weiteren Frühgeborenen wurde post mortem eine Kolonisation festgestellt. Vermutlich kam es zu einer Kreuz-Übertragung ausgehend von dem aufgenommenen Neugeborenen mit Sepsis. Die umfassende mikrobiologische Umgebungsuntersuchung ergab den Nachweis von Isolaten von *S. marcescens* an zwei Seifenspendern. Seifenspender wurden bereits von anderen Autoren als Umgebungsreservoir im Kontext von *Serratia*-Ausbrüchen beschrieben.[263,268]

10.4 Ausbrüche durch Klebsiella spp.

Ruiz et al. analysierten einen Ausbruch durch 2MRGN *Klebsiella pneumoniae* (ESBL, CTX-M 15, intermediär sensibel für Ciprofloxacin) in einer NICU in Spanien von März bis Mai 2008.[269] Sie führten unter anderem eine Antibiotikaresistenz-Testung und molekulare Typisierung durch. Drei Frühgeborene mit einem Gestationsalter ≤ 29 Wochen und assoziierten Risikofaktoren entwickelten eine Infektion, zwei dieser Kinder verstarben im Kontext der Infektion (Letalität 67 %). Zusätzlich wurde bei sieben Patienten mit einem Gestationsalter > 32 Wochen eine Kolonisation festgestellt (Infektionsrate insgesamt 30 %). Das Ausbruchsmanagementteam initiierte ein Surveillance-Programm mit wöchentlichen Abstrichen (rektal und pharyngeal, mit und ohne axilläre Probennahme). 55 Neugeborene wurden in dem Zeitraum zwischen 17. März und 14. Mai 2008 untersucht, bei sieben (13 %) wurde eine Kolonisation festgestellt. Alle *K. pneumoniae*-Isolate der zehn Patienten zeigten den gleichen Resistenz-Phänotyp und in der Pulsed-Field-Gelelektrophorese (PFGE) ein nicht zu unterscheidendes Muster. Der Ausbruch wurde erfolgreich durch Implementierung und Intensivierung von Hygienemaßnahmen: Isolierung, Kohortierung (Personal), Intensivierung von individuellen Barrieremaßnahmen (Handschuhe, Schutzkittel, Geräte) sowie Einsatz von Antiseptika vor und nach Patientenbetreuung kontrolliert. In *In-vitro*-Konjugationsversuchen gelang es, eines von zwei involvierten Plasmiden mit bestimmten Resistenzgenen von *K. pneumoniae* auf *E. coli* zu transformieren.

Rettedal et al. beobachteten einen Ausbruch durch *Klebsiella pneumoniae* (ESBL) in einer NICU in Norwegen von November 2008 bis April 2009.[136] Insgesamt waren 58 Kinder betroffen, wobei bei einem Kind eine Blutstrominfektion festgestellt wurde. Zu Beginn des Ausbruchs wurden ESBL-bildende *K. pneumoniae* bei drei ELBW Frühgeborenen nachgewiesen. Daraufhin wurde bei allen Patienten ein Screening (Abstrich rektal, konjunktival, nasopharyngeal) durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren 22 von 24 Patienten der Einheit (92 %) positiv für ESBL-bildende *K. pneumoniae*. Ein Screening wurde bei aufgenommenen Patienten (rektal, konjunktival, nasopharyngeal), der Umgebung und bei Personal (freiwillig/anonym) durchgeführt. Auch bereits entlassene Kinder wurden zum Screening (Rektalabstrich) eingeladen. Bei 25 der 58 kolonisierten Patienten (alle im Rektalabstrich positiv) wurden zusätzlich Proben konjunktival und nasopharyngeal entnommen. Zwei von 25 der konjunktivalen und drei von 25 der nasopharyngealen Proben waren positiv für *K. pneumoniae*. In Muttermilchproben eines wahrscheinlichen Indexfalls wurde das Ausbruchsisolat vor und nach Verlegung aus einem anderen Krankenhaus nachgewiesen. *K. pneumoniae* wurde aus Muttermilchproben (bei drei von 18 untersuchten Müttern kolonisierter Kinder) und aus Umweltproben (33 von 502, hauptsächlich aus Waschbeckenabflüssen) isoliert. Eine positive Probe stammte von einer Muttermilchpumpe. Bei 30 HCW, die am Screening teilnahmen, war das Ergebnis negativ. In der molekularen Analyse zeigten 58 der 60 Isolate nicht unterscheidbare PFGE-Muster (Typ I).

Zur Beendigung des Ausbruchs waren verstärkte Infektionskontrollmaßnahmen erforderlich: Kohortierung (Patienten, Personal), Händehygiene, Einsatz von Handschuhen und Schutzkitteln, intensivierte tägliche Desinfektion der NICU, Austausch von Waschtischarmaturen gegen „No-Touch-Armaturen“ und Dekontamination von Waschbeckenabflüssen. Die NICU wurde vorübergehend für Neuaufnahmen geschlossen und eine separate NICU mit 14 Behandlungsplätzen im gleichen Krankenhaus eröffnet. Im Verlauf wurde die ursprüngliche NICU dekontaminiert und wiedereröffnet. Acht kolonisierte Frühgeborene mit kompliziertem Verlauf wurden für mehr als drei Monate außerhalb der NICU weiter im Krankenhaus behandelt und kontaktisoliert (90–205 Tage). Bei allen blieb das Ausbruchsisolat bis zur Entlassung im Rektalabstrich nachweisbar.

Tamma et al. beschrieben einen Ausbruch durch *Klebsiella pneumoniae* (ESBL, CTX-M; 3MRGN) über fünf Monate in 2011 in einer NICU (42 Betten) in den USA.[151] Zu Beginn des Ausbruchs waren 35 % aller Patienten der NICU mit dem Ausbruchsisolat besiedelt. Im Verlauf waren 31 Patienten kolonisiert, bei zehn Patienten wurde eine Infektion diagnostiziert, an deren Folgen fünf Kinder verstarben (Letalität 50 %). Die PFGE-Analyse zeigte bei den ersten 22 Isolaten identische Stämme, die übrigen Isolate hatten nicht unterscheidbare Antibiotikaresistenz-Muster. In den drei Monaten, bevor der Ausbruch erkannt wurde, wurde die Kapazität der NICU routinemäßig um 20 % überschritten. Im Durchschnitt bestand ein Personalschlüssel von 4 : 1 („low-acuity patients“) bzw. 3 : 1 („high-acuity patients“). Systematische Beobachtungen ergaben, dass in der ersten Woche des Ausbruchs die Compliance des Personals mit der hygienischen Händedesinfektion und mit der Kontaktisolierung deutlich zu niedrig war (ca. 40 %). Es gab keinen vollständigen Hygieneplan in Bezug auf die Aufbereitung von Medizinprodukten und keine eindeutige Trennung potenziell kontaminierter und sauberer Utensilien.

Interventionen der Infektionskontrolle waren: Kontaktisolierung, Kohortierung (Patienten, Personal) sowie die Beobachtung von Händehygiene-Compliance, Legen von Zugängen, Reinigung und Desinfektion, Zubereitung und Aufbewahrung von Muttermilch. Mehrere Schulungen des Personals wurden durchgeführt. Saubere Ausstattung wurde räumlich von kontaminierter getrennt. „Mehrdosis-Entnahmen“ aus Ampullen sowie geteilte Infusionsbeutel wurden nicht mehr zugelassen. Proben der unbelebten Umgebung blieben negativ. Nach der Erweiterung der NICU auf 64 Betten und einer Belegung zwischen 43 und 52 Patienten konnte der Bettenabstand vergrößert werden. Der NICU wurde mehr Personal zugewiesen, die Tätigkeiten wurden neu verteilt und die Belegung insgesamt reduziert. Ziel war eine Patient-zu-Pflegekraft-Ratio von max. 2 : 1 im Intensivpflegebereich und max. 3 : 1 im Überwachungsbereich. Die Compliance mit der hygienischen Händedesinfektion und der Kontaktisolierung nahm in dieser Phase signifikant auf 82 – 92 % zu. Nach August 2011 gab es keine weiteren Fälle mit *K. pneumoniae*-Kolonisation. Die Autoren diskutieren, dass Überbelegung und Personalmangel auslösende oder zumindest entscheidend beitragende Ursachen des Ausbruchs gewesen seien.

In einer weiteren Beobachtungsstudie, in der es wahrscheinlich durch eine kontaminierte Saccharose-Lösung (orale Verabreichung vor schmerzhaften Prozeduren) zu einem Ausbruch durch *Klebsiella pneumoniae* kam, schlagen die Autoren eine Standard-Checkliste zur Überprüfung krankenhaushygienisch relevanter kritischer Kontrollpunkte in den Arbeitsabläufen einer NICU vor.[270]

10.5 Ausbrüche durch Acinetobacter baumannii

McGrath et al. untersuchten, basierend auf einer retrospektiven Auswertung der Krankenakten, einen Ausbruch durch ein 4MRGN-*Acinetobacter baumannii*-Isolat in einer NICU in den USA (Detroit), der sich von November 2008 bis Januar 2009 erstreckte.[271] Im Rahmen dieses Ausbruchs kam es bei sechs Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von ≤ 1.000 g zu einer Infektion. Bei zwei Kindern wurde eine Konjunktivitis diagnostiziert, bei vier Kindern eine Pneumonie (dreimal VAP = ventilator-associated pneumonia) und bei einem weiteren Kind eine Bakteriämie. Die antibiotische Therapie erfolgte entsprechend der Empfindlichkeitstestung. Bei einem Patienten wurde eine VAP erfolgreich mit Colistin und Rifampicin behandelt. Ein Kind verstarb, jedoch nicht im Kontext der Infektion.

Als Übertragungsweg wurde eine Weiterverbreitung durch Personal vermutet, weil die Beobachtung der Arbeitsabläufe systematische Hygienefehler zeigte. Zweimal „erwarben“ die Patienten den 4MRGN *A. baumannii* an Behandlungsplätzen, die zuvor mit einem *A. baumannii*-positiven Patienten belegt waren (Problem der Flächendesinfektion?). Der Index-Patient war zuvor wegen einer MRSA-Infektion kontaktisoliert worden, aufgrund von räumlicher Enge, nur begrenzt verfügbarem Personal und der Notwendigkeit der Überwachung lag er jedoch schließlich nicht in einem Einzelzimmer. Erst nach dem dritten Nachweis wurde ein Isolierzimmer zur Kohortierung der *A. baumannii*-positiven Patienten eingerichtet. Umgebungskulturen wurden nicht erhoben, ein einmaliges Screening aller Patienten der Einheit (axillärer Abstrich plus respiratorisches Sekret) ergab negative Befunde.

Zur Kontrolle des Ausbruchs wurden folgende Maßnahmen durchgeführt: Kontaktisolierung (Schutzkittel, Handschuhe), Kohortierung (Patienten, Personal und alle Medizinprodukte), intensivierte Händedesinfektion, sterile Techniken bei allen invasiven Maßnahmen, intensivierte Reinigung der Umgebung, keine Verlaufskurven-Dokumentation am Behandlungsplatz). Während des Ausbruchs fanden regelmäßige Besprechungen zwischen Infektiologen, Epidemiologen, Pflegeleitung und Neonatologen statt. Des Weiteren wurden für das gesamte Personal fokussierte Schulungen mit den Themen Epidemiologie, klinische Präsentation, Behandlung bei Infektionen mit *A. baumannii*, Maßnahmen der Infektionskontrolle mit Schwerpunkt Prävention durchgeführt.

Die dramatischen Konsequenzen eines nicht zeitnah kontrollierten Ausbruchs durch ein 4MRGN-*Acinetobacter baumannii*-Isolat zeigt die Studie von Hosoglu et al. (NICU einer türkischen Universitätsklinik, November 2006 und August 2007).[272] Während des Ausbruchs wurde bei 64 Früh- und Neugeborenen eine Blutstrominfektion durch *A. baumannii* diagnostiziert und bei 63 Patienten eine Besiedlung festgestellt. Zur multivariaten Analyse von Risikofaktoren führten die Autoren eine Fall-Kontroll-Studie durch. In die Studie eingeschlossen wurden 64 Patienten mit *A. baumannii*-Blutstrominfektion und 128 Patienten in der Kontrollgruppe. Von den Patienten mit einer Infektion starben 53 (83 %), verglichen mit 51 (40 %) Kindern in der Kontrollgruppe ($p < 0{,}001$). Es wurde jedoch nicht beschrieben, wie häufig die Todesfälle im Zusammenhang mit der Infektion standen.

Eine verlängerte Liegedauer in der NICU (OR 1,15; 95 % CI 1,07–1,23) und eine Reintubation (OR 38,62; 95 % CI 12,66–117,87) waren unabhängige, signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer BSI durch das Ausbruchsisolat.

Drei von 20 (unangemeldet abgenommenen) Proben von den Händen der HCW (15 %) waren positiv; 23 von 69 (33 %) Proben aus der NICU-Umgebung der Patienten waren positiv (Tische, Geräte zur Infusion von i. v. Lösungen, Intubations- und Beatmungszubehör, Inkubatoren). Wahrscheinlich kam es u. a. bei der Reintubation mit kontaminierten Spekula (unzureichende Aufbereitung, kontaminierte Hände) zur Übertragung des Erregers.

Maßnahmen zur Eindämmung des Ausbruchs beinhalteten eine Kohortierung (Patienten und Personal), Tragen von Schutzkitteln und Handschuhen, intensivierte Händedesinfektion, eine verbesserte Reinigung und Dekontamination der Umgebung sowie eine validierte Sterilisation des kritischen Instrumentariums. Zudem wurden ein Surveillance-Programm und ein Antibiotika-Stewardship-Programm implementiert, die Kulturergebnisse kommuniziert, das NICU-Management reorganisiert und ein Trainingsprogramm für das Personal durchgeführt. Die Kontrolle des Ausbruchs wurde durch eine Patientenüberbelegung sowie durch die medizinische Notwendigkeit der Patientenversorgung in der NICU erschwert, wodurch eine vorübergehende Schließung der Einheit keine Option war.

10.6 Ausbrüche durch Pseudomonas aeruginosa

Bei Naze et al. konnte die Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* von insgesamt 40 Früh- und Neugeborenen einer französischen NICU zwei kontaminierten Mineralwasserchargen zugeordnet werden.[273] Das Mineralwasser war ab Werk kontaminiert, weil dort – nach vorübergehendem Stopp der Abfüllung – keine validierte/mikrobiologisch überprüfte Reinigung der Abfüllanlage erfolgt war. Zwei Kinder erlitten eine Infektion durch das Ausbruchsisolat, eines verstarb. Nach Umstellung auf ein anderes Mineralwasser kam es nicht zu weiteren Fällen.

Yapicioglu et al. berichteten über einen Ausbruch in einer NICU in der Türkei durch *Pseudomonas aeruginosa*.[274] Sechs Monate vor dem Ausbruch wurden acht konventionelle gegen elektronische Waschtischarmaturen in vier Patientenzimmern und einem Labor ausgewechselt, um Handkontakte beim Händewaschen zu vermeiden. Insgesamt wurde bei zwölf Patienten eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* diagnostiziert (acht Patienten mit Late-Onset-Sepsis, vier mit VAP). Sieben der Patienten mit einer Blutstrominfektion verstarben, davon zwei Kinder infolge einer *P. aeruginosa*-Infektion. Nach dem Auftreten der ersten Infektionen wurden die Patienten kontaktisoliert, später auch kohortiert, und die Station wurde soweit möglich vier Wochen für Neuaufnahmen geschlossen. *P. aeruginosa* wurde aus einer Flüssighandseife und aus Filter- und Wasserproben von elektronischen Waschtischarmaturen in Patientenzimmern und Laboratorien isoliert. Nachdem die elektronischen Waschtischarmaturen als mögliche Infektionsquelle identifiziert waren, wurden zusätzliche Kontrollmaßnahmen einschließlich eines alkoholischen Händedesinfektionsmittels und Tragen von Handschuhen eingesetzt. Die elektronischen Waschtischarmaturen wurden entfernt und durch mit Ellbogen zu bedienende Armaturen ersetzt. Danach kam es zu einem Abfall der „attack rate“.

Eine Limitation der Untersuchung bestand darin, dass nicht für alle klinischen Isolate von *P. aeruginosa* eine Genotypisierung durchgeführt wurde. Die Autoren vermuten, dass es sich um einen polyklonalen Ausbruch handelte und dieser wahrscheinlich durch die elektronischen Waschtischarmaturen verursacht wurde.

Molina-Cabrillana et al. berichteten über einen Ausbruch durch *Pseudomonas aeruginosa* in einer NICU in Spanien, möglicherweise im Zusammenhang mit Milchflaschen-Wärmern.[275] Von Oktober 2011 bis Januar 2012 wurde bei zehn neonatologischen Patienten eine Infektion (neun Pneumonien) oder Besiedlung (ein Fall) mit *P. aeruginosa* festgestellt.

Zur Eindämmung des Ausbruchs wurden Patienten mit positivem Nachweis von *P. aeruginosa* kontakt- und kohortenisoliert; Schulungen zu Händehygiene und Umgebungsuntersuchungen wurden durchgeführt. An den Händen des Personals wurden keine Pseudomonaden nachgewiesen, jedoch konnte der Erreger aus Leitungswasser isoliert werden, das in Flaschenwärmern zum Anwärmen von Muttermilch und von Formula-Nahrung verwendet wurde. Diese Flaschenwärmer wurden zweimal pro Woche desinfiziert, die Wechselfrequenz des Wassers war nicht eindeutig definiert. Nachdem steriles Wasser anstelle von Leitungswasser in den Flaschenwärmern eingesetzt wurde, traten keine weiteren Fälle mehr auf. Obwohl keine molekulare Typisierung durchgeführt wurde, um die klonale Beziehung der Isolate von *P. aeruginosa* zu beschreiben, konnte dieser Ausbruch durch Umgebungsuntersuchungen und die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen erfolgreich beendet werden.

11. Meldung und Übermittlung von nosokomialen Ausbrüchen gemäß § 6 Abs. 3 und § 11 Abs. 2 Infektionsschutzgesetz (IfSG)

11.1 Hintergrund

Seit 2001 ist gemäß § 6 Abs. 3 IfSG das gehäufte Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird, gegenüber dem Gesundheitsamt meldepflichtig. Seit August 2011 sind diese Meldungen gemäß § 11 Abs. 2 vom Gesundheitsamt an die zuständige Landesbehörde und von dort an das RKI zu übermitteln. Mittelfristig soll dies elektronisch über die Meldesoftware SurvNet@RKI geschehen. Zunächst werden die Daten über einen Erhebungsbogen per Fax oder E-Mail an die Landesbehörden und weiter an das RKI übermittelt.

Ziele der Surveillance nosokomialer Ausbrüche durch das Robert Koch-Institut:

- Überregionale Ausbrüche frühzeitig erkennen.
- Mittels aktiver Surveillance überregionale Ausbrüche eindämmen.
- Häufigkeit nosokomialer Ausbrüche erfassen.
- Erregerspektrum nosokomialer Ausbrüche erfassen.
- Schwere nosokomialer Ausbrüche erfassen (betroffene Personen, davon infiziert/besiedelt, Anzahl der Todesfälle).

11.2 Methoden

Im Kontext des Meldewesens nach dem Infektionsschutzgesetz ist von einem übermittlungspflichtigen nosokomialen Ausbruch zu sprechen, wenn bei zwei oder mehr Personen nosokomiale Infektionen (*Healthcare Associated Infection*) im zeitlichen Zusammenhang mit einer stationären oder einer ambulanten medizinischen Maßnahme vorliegen und ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird.[276–278]

Es kann vorkommen, dass Fälle, die zu einem nosokomialen Ausbruchsgeschehen gehören, in Abhängigkeit von Erkrankung beziehungsweise Erregernachweis gleichzeitig auch andere Meldetatbestände erfüllen und somit anderen Meldekategorien zugeordnet werden. Die Meldepflicht gemäß § 6 Abs. 3 und die Übermittlungspflicht gemäß § 11 Abs. 2 bleiben hiervon unberührt. Weiterhin ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass Erregernachweise, deren örtliche und zeitliche Häufung auch unabhängig von einer nosokomialen Übertragung nach § 7 Abs. 2 IfSG gemeldet werden können, sofern diese auf „eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit hinweisen."

Zur Meldung verpflichtet ist medizinisches Personal von Einrichtungen, in denen medizinische Maßnahmen durchgeführt werden.

Die nachfolgend dargestellte Auswertung basiert auf den an das Robert Koch-Institut übermittelten Ausbruchsmeldungen gemäß § 11 Abs. 2 anhand der zur Verfügung gestellten Übermittlungsbögen. Folgende Variablen wurden erhoben:

- Aggregiert: Anzahl der Fälle (kolonisiert, infiziert und verstorben), Quelle, Erreger, Antibiotika-Resistenz, Übertragungsweg, Institution;
- Liste der Fälle (Linelist): Diagnose, Datum der Diagnose, mikrobiologische Resultate.

Die Übermittlungsbögen konnten zur Erst-, Folge- und Abschlussübermittlung verwendet werden. Der Auswertungszeitraum liegt zwischen dem 1. Januar 2012 und dem 31. Dezember 2012.

11.3 Ergebnisse

Im Jahr 2012 gingen beim Robert Koch-Institut insgesamt 1.338 Bögen zu Erst-, Folge oder Abschlussübermittlungen ein. Teilweise lag das Datum der ersten Diagnose (n = 37) und das Datum der ersten Meldung (n = 35) im Jahr 2011.

Erreger		Anzahl Ausbrüche	Anzahl Fälle (min. – max.)	Todesfälle
Bakterien	*Klebsiella spp.*	5	72 (4 – 33)	3
	Enterobacter spp.	3	23 (4 – 10)	1
	Staphylococcus spp.	3	21 (2 – 17)	2
	Serratia spp.	2	26 (5 – 21)	1
	gesamt	13	142 (2 – 33)	7
Viren	gesamt	5	57 (5 – 28)	0

Tab. 9: Nosokomiale Ausbrüche auf neonatologischen Stationen und pädiatrischen Intensivstationen nach Erregern, 2012

Insgesamt wurden 617 Ausbrüche übermittelt. 134 Ausbrüche wurden durch bakterielle Erreger, jeweils ein Ausbruch durch Pilze und Parasiten hervorgerufen. Insgesamt waren 8.768 Fälle den nosokomialen Ausbrüchen zuzuordnen, davon 775 Fälle zu nosokomialen Ausbrüchen hervorgerufen durch bakterielle Erreger und Pilze. Es wurden 71 Todesfälle übermittelt, 56 im Zusammenhang mit Ausbrüchen durch bakterielle Erreger.

Ausbrüche auf neonatologischen Stationen und pädiatrischen Intensivstationen: Insgesamt wurden im Jahr 2012 von neonatologischen Stationen und pädiatrischen Intensivstationen 18 Ausbrüche gemeldet und an das Robert Koch-Institut übermittelt. 5/18 Ausbrüchen wurden durch virale Erreger hervorgerufen, 12/18 Ausbrüchen durch bakterielle Erreger (siehe Tab. 9). Bei 3/13 Ausbrüchen durch bakterielle Erreger wurde durch die lokalen Gesundheitsämter eine Antibiotikaresistenz ermittelt.

11.4 Diskussion und Schlussfolgerung

Die Surveillance nosokomialer Ausbrüche hat im November 2011 begonnen. Seitdem liefert diese wertvolle Daten zur Häufigkeit nosokomialer Ausbrüche in Deutschland. Es ist davon auszugehen, dass aktuell noch eine Unterschätzung der Ausbruchszahlen vorliegt. Weiterhin wird die Auswertung durch die Vergabe uneinheitlicher Ausbruchsidentifikationsnummern erschwert – Folge der auf Übermittlungsbögen basierenden Erhebung –, weshalb es sich bei der Gesamtanzahl der Ausbrüche um eine Schätzung handelt.

Langfristig werden durch die Surveillance Daten zur zuverlässigen Einschätzung der Bedeutung einzelner Erreger bei nosokomialen Ausbrüchen zur Verfügung stehen. Bisher wurden keine überregionalen Ausbrüche in der Neonatologie festgestellt, aber durch die Surveillance konnten Erreger verschiedener Ausbrüche verglichen und ein Zusammenhang ausgeschlossen werden. Verschiedene schwere nosokomiale Ausbrüche, die teilweise später auch große Medienpräsenz hatten, wurden durch die Übermittlung dem RKI erstmals bekannt. Die begonnene Überführung der auf Erhebungsbögen basierenden Surveillance nosokomialer Ausbrüche in das elektronische Meldesystem wird zu einer verbesserten Datenqualität führen.

12. Daten zu NICUs aus der „AKTION Saubere Hände“ und weitere Studiendaten zur Händedesinfektion

12.1 Daten zum Verbrauch von Händedesinfektionsmitteln

Die hier dargestellten Referenzdaten[(g)] zum Händedesinfektionsmittelverbrauch (HDMV) stammen aus dem HAND-KISS-Modul für die Jahre 2007 bis 2011. Im Jahr 2011 haben 77 neonatologische Intensivstationen aus 74 Krankenhäusern Daten in das Modul geliefert. Im Jahre 2007 haben 49 Stationen mit der Erfassung begonnen. Abbildung 2 zeigt die Entwicklung des medianen Verbrauchs von 2007 bis 2011 in mL/Patiententag. Insgesamt ist eine Steigerung des Verbrauchs von 69 auf 83 mL/Patiententag zu verzeichnen.

Betrachtet man die Entwicklung des Verbrauchs innerhalb der Perzentilen, so ist ein deutlicher kontinuierlicher Anstieg zwischen 2007 und 2011 bis zur 75. Perzentile zu verzeichnen (siehe Abb. 3). Warum es im Bereich der 50. und der 90. Perzentile im Jahr 2011 zu einer Abnahme gekommen ist, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht geklärt.

12.2 Daten vor und nach Intervention durch das Hygienefachpersonal

Im Rahmen der „AKTION Saubere Hände“ wurden Beobachtungen auf neonatologischen Intensivstationen durchgeführt. Diese beruhen auf dem WHO-Modell „Die 5 Indikationen der Händedesinfektion“.[279] Aus acht Stationen lagen vollständige Datensätze VOR und NACH Intervention für eine Auswertung vor (mind. 150 Beobachtungen pro Beobachtungsperiode und mind. 20 Beobachtungen pro Indikation). Abbildung 4 auf S. 23 zeigt einen deutlichen Anstieg der Compliance in allen berechneten Perzentilen NACH Intervention (im Median von 69 auf 87 %).

Auch wenn nur von acht NICU Daten zur Compliance vorliegen, zeigt sich, dass Interventionen zur Verbesserung der Händedesinfektion zu einer erheblichen Steigerung der Compliance führen können.

12.3 Studiendaten zum Vergleich pädiatrischer und neonatologischer ICUs

Scheithauer et al. führten eine prospektive Beobachtungsstudie zur Händedesinfektion (HD) in einer gemischt pädiatrisch-neonatologischen Intensivpflegestation durch (PICU; n = 49 Patienten; NICU; n = 50 Patienten).[94] Grundlage für die Indikationen zur HD waren die „5 Momente“ der WHO-Empfehlung.[279] Die Beobachtungen wurden gleichverteilt über den gesamten Arbeitstag (0:00 – 24:00 Uhr) durchgeführt.

Dabei fanden sie auf der PICU pro Patiententag signifikant mehr Indikationen für eine Händedesinfektion, als auf der NICU (321 vs. 194; p = 0,024). Dies führen die Autoren bei den PICU-Patienten auf die deutlich höhere Anwendungsrate invasiver Maßnahmen/Devices und den hohen Anteil unmittelbar postoperativer Patienten nach herzchirurgischen Operationen zurück.

Die beobachteten Compliance-Raten lagen bei 53 % (PICU) und 63 % (NICU) und lagen in beiden Gruppen höher beim Pflegepersonal, im Vergleich mit den behandelnden Ärzten (PICU: 57 vs. 29 %; NICU 66 vs. 52 %). Von besonderer Bedeutung ist, dass entgegen den bislang in anderen Studien dokumentierten Daten bei NICU-Patienten die Compliance vor Patientenkontakt oder vor einer antiseptischen Tätigkeit (78 %) höher war als nach Patientenkontakt, Kontakt mit Körperflüssigkeiten oder der unmittelbaren Umgebung des Patienten (57 %; p < 0,001). In der Nachtschicht gab es signifikant weniger Indikationen (im Mittel 47) für eine Händedesinfektion als in der Frühschicht (im Mittel 79) und in der Spätschicht (im Mittel 68). Die Compliance mit der Händedesinfektion war in der Nachtschicht am höchsten (54 % Frühschicht vs. 78 % Nachtschicht; p = 0,003). Eine höhere Arbeitsbelastung, mit mehr als 20 Indikationen für eine Händedesinfektion pro Stunde (NICU) war nicht mit einer signifikant schlechteren Compliance bei der HD assoziiert (Compliance 62 % vs. 71 %; p = 0,218). Bei der Korrelation der Indikationen für eine HD und dem absoluten Verbrauch an

(g) Für die Informationen der Abschnitte 12.1 und 12.2 sei Frau Dr. Reichardt und Frau Prof. Dr. Gastmeier gedankt („AKTION Saubere Hände“, Charité Berlin).

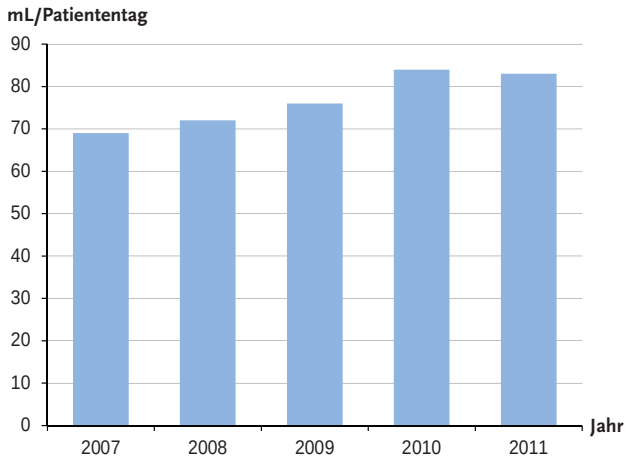

Abb. 2: Entwicklung des medianen Händedesinfektionsmittelverbrauchs von 2007 bis 2011 in mL/Patiententag

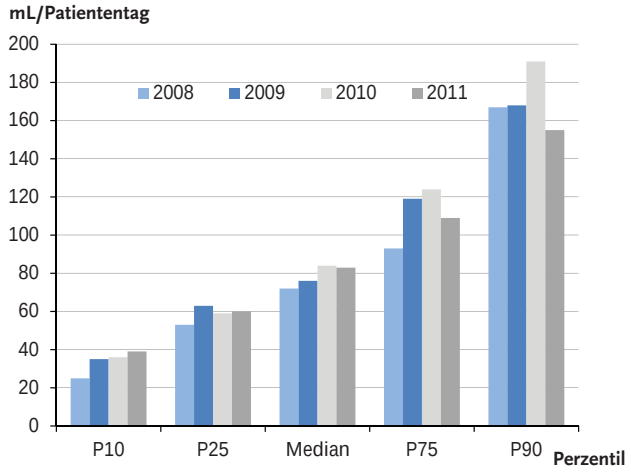

Abb. 3: Entwicklung des Händedesinfektionsmittelverbrauchs im Rahmen der 10., 25., 50., 75. und 90. Perzentile von 2008 bis 2011

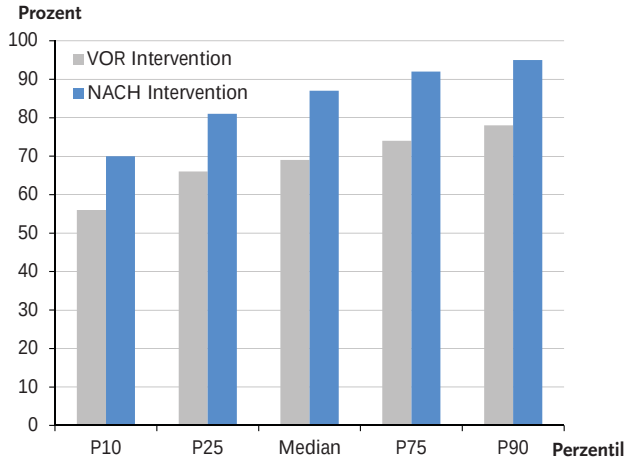

Abb. 4: Entwicklung der Händedesinfektions-Compliance NACH Interventionen auf acht beobachteten neonatologischen Intensivstationen

Händedesinfektionsmittel ergab sich eine um den Faktor 3 niedrigere Compliance (17 %). Dies mag zum Teil – neben einem Beobachtungs-Bias – daran gelegen haben, dass für eine Händedesinfektion weniger als die erforderlichen zwei Hübe Desinfektionsmittel (3 mL) verwendet wurden. International wird für die Kalkulation pro HD von einer „Einzeldosis von 3 mL" ausgegangen.[280] Der über das Jahr gemessene Händehygienedesinfektionsmittel-Verbrauch lag mit 129 L/1.000 Patiententage (43 HD pro Patiententag) höher als der Median der im Rahmen von HAND-KISS erhobenen Daten (http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/hand-kiss/).

Im Vergleich zu den zuvor publizierten Studien anderer Arbeitsgruppen zeigten diese Ergebnisse eine vergleichsweise hohe Compliance vor allem beim Pflegepersonal auf der NICU, insbesondere unmittelbar vor Patientenkontakt oder vor aseptischen Tätigkeiten. Beide Indikationen sind besonders wichtig für die Prävention nosokomialer Transmissionen und Infektionen. Deren strikte Beachtung deutet darauf hin, dass die Mitarbeiter die HD vor allem zum Schutz ihrer Patienten durchführen.[94] Ganz eindeutig wurde in dieser Untersuchung, wie in zahlreichen anderen Studien deutlich, dass die Compliance mit der HD bei Ärzten verbessert werden muss. Dies ist auch ein guter Anlass für regelmäßige Audits der Station durch das Hygienefachpersonal.

13. Erregerspezifische Hinweise in Bezug auf neonatologische Intensivpflegepatienten

13.1 Methicillin-resistente Staphyloccocus aureus (MRSA)

13.1.1 Charakterisierung des Erregers

Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) unterscheiden sich von Methicillin-sensiblen *S. aureus* durch ihre fehlende Empfindlichkeit gegenüber β-Laktamase-festen Penicillinen (z. B. Flucloxacillin; Methicillin und Oxacillin gehören auch zu dieser Gruppe). Die Methicillin-Resistenz beruht auf der Bildung eines zusätzlichen Penicillinbindeproteins (PBP2a), das eine verminderte Affinität zu allen β-Laktamantibiotika aufweist. Daher besteht bei MRSA eine Parallelresistenz gegen alle Penicilline, Cephalosporine der 1. bis 4. Generation (z. B. Cephalexin, Cefaclor, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefepim) und Carbapeneme. Genetische Grundlage für die Bildung von PBP2a ist die Methicillin-Resistenzdeterminante (mecA). Sie ist Teil eines mobilen chromosomalen genetischen Elements, des sogenannten „SCCmec".[281]

13.1.2 Erkrankungsspektrum durch MRSA bei Frühgeborenen

Genau wie Methicillin-sensible *S. aureus* (MSSA) sind MRSA fakultativ pathogene Erreger von eitrigen (abszedierenden) Infektionen der Haut- und Weichteile, Blutstrominfektionen (BSI), Pneumonien[282], Endokarditiden[283] und Osteomyelitiden. Häufig sind diese Infektionen mit iatrogenen Maßnahmen assoziiert (Operation, Einsatz von Kathetern und anderen Implantaten bzw. Fremdkörpern; invasive Beatmung).

Bei Frühgeborenen kommt es auch zu Entzündungen des Nabels, der Konjunktiven und im Rahmen einer systemischen Infektion oder nach neurochirurgischen Eingriffen zu Meningitiden.[284–286] Die Erstbeschreibung einer MRSA-Infektion bei Neugeborenen berichtete von einem Kind mit MRSA-Osteomyelitis.[287] Der größte Anteil von MRSA-Bakteriämien bei Kindern eines nationalen Registers in Großbritannien und Irland wurde bei Säuglingen und Neugeborenen beobachtet (61 % < 12 Monate; 35 % < 1 Monat).[288]

13.1.3 haMRSA

Bei MRSA kann es sich um *S. aureus*-Isolate unterschiedlichen Ursprungs handeln, die sich sowohl in Bezug auf ihre Resistenzeigenschaften, ihre Pathogenität und Virulenz als auch in ihrem genetischen Repertoire erheblich unterscheiden. Die große Mehrzahl der im Krankenhaus erworbenen MRSA (healthcare-associated bzw. hospital acquired; haMRSA) weist *in vitro* Resistenzen gegen zahlreiche Nicht-Betalaktam-Antibiotika auf (z. B. auch gegen Clindamycin, Tetrazykline und Fluorchinolone; seltener gegen Aminoglykoside, Rifampicin und Mupirocin). haMRSA sind nicht pathogener als MSSA, sodass es in Bezug auf die Mortalität bei Frühgeborenen mit einer MRSA-Infektion in einigen Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen MSSA- und MRSA-Infektionen gibt.[289] Ein Grund hierfür ist wahrscheinlich auch der weit verbreitete empirische (kalkulierte) Einsatz von Antibiotika, die gegen MRSA wirksam sind (v. a. Vancomycin) zur Therapie der Late-Onset-Sepsis bei Frühgeborenen.[290]

Ähnlich wie bei erwachsenen Intensivpatienten ist bei einer systemischen MRSA-Infektion bei Frühgeborenen mit einer erhöhten Letalität zu rechnen, wenn die Initialtherapie gegen den (resistenten) Erreger nicht wirksam ist.[291,292]

Ausschließlich auf die Endpunkte „Letalität" und „Mortalität" zu verweisen, führt jedoch an wesentlichen Aspekten der klinischen Realität vorbei. Tatsächlich sind bei Frühgeborenen mit MRSA-Infektion komplizierte Verläufe

möglich und die Liegedauer von Frühgeborenen mit systemischer MRSA-Infektion auf der NICU ist signifikant verlängert.[258,293] Hierdurch entstehen eine vermeidbare Belastung der Kinder und ihrer Familien[294] und erhebliche Folgekosten für die betroffene NICU.[293,295] Wie bei anderen Frühgeborenen mit Late-Onset-Sepsis kann sich auch die nosokomiale systemische MRSA-Infektion negativ auf die psychomotorische Entwicklung der Kinder im weiteren Verlauf ihres Lebens auswirken und eine lebenslange Behinderung bedingen.

Hinzu kommt, dass die gezielte Dekolonisationsbehandlung nur bei etwa 50 % der Frühgeborenen langfristig erfolgreich ist[252,296], sodass die zusätzlichen Maßnahmen zur Eindämmung der nosokomialen Transmission oft für die gesamte Dauer des stationären Aufenthaltes aufrecht erhalten werden müssen. Daher ist bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen die möglichst zeitnahe Erkennung einer MRSA-Besiedlung oder -Infektion und die rasche Eindämmung der nosokomialen Transmission von MRSA ein wichtiges Behandlungsziel.[96,284,286,297]

13.1.4 caMRSA

Im Gegensatz zu haMRSA sind ambulant erworbene MRSA (community acquired; caMRSA) *in vitro* häufig sensibel gegen Clindamycin, Makrolide und Fluorchinolone.[298] Mit molekularbiologischen Methoden können MRSA-Isolate insgesamt elf SCCmec-Typen zugeordnet werden. haMRSA gehören meist zu den SCCmec-Typen I – III, caMRSA zu SCCmec IV und V. Warum eine solche genetische Charakterisierung bei der Aufdeckung von Transmissionsketten hilfreich sein kann, zeigt zum Beispiel die Publikation von Brennan et al.[259] Dort konnte ein caMRSA (ST772-MRSA-V)-Ausbruch in einer NICU auf einen besiedelten Mitarbeiter des Behandlungsteams zurückgeführt werden, der dieses Isolat wahrscheinlich während eines Aufenthaltes in Indien erworben hatte.

Die meisten caMRSA exprimieren spezielle Enzyme, durch die ihre Pathogenität und Virulenz erhöht wird. Hierzu gehört das für humane Granulozyten zytotoxische Panton-Valentine Leukozidin (*lukF-PV* and *lukS-PV* Gene).[298,299]

caMRSA verursachen vorwiegend abszedierende Haut- und Weichteilinfektionen, sie sind jedoch auch Erreger schwer verlaufender Pneumonien (z. B. nekrotisierende Pneumonie nach Influenza-Infektion)[300], lebensbedrohlicher Blutstrominfektionen[301] und komplizierter Osteomyelitiden.[302,303]

Nicht alle caMRSA exprimieren das PVL. Otter et al. beschrieben einen Ausbruch in einer NICU mit abszedierender Weichteilinfektion, Sepsis und Osteomyelitis beim Indexpatienten, verursacht durch ein PVL-negatives caMRSA-Isolat (EMRSA-15; spa type t022, SCCmec IV).[304] Bei diesem Ausbruch erfolgte die Übertragung wahrscheinlich durch unzureichende Händehygiene und durch Umgebungskontamination in einem Raum, der zum Abpumpen von Muttermilch genutzt wurde. Bei Sax et al. wurde ein PVL-negatives caMRSA-Isolat von einer Mutter mit Mastitis und Wundinfektion in die NICU hineingetragen.[216]

In den USA (Daten aus dem *National Nosocomial Infections Surveillance System* der *Centers for Disease Control and Prevention*) kam es zwischen 1999 und 2005 zu einem erheblichen Anstieg des Anteils von MRSA-Infektionen bei Frühgeborenen mit Late-Onset-Sepsis (Anstieg der Inzidenz von 7 auf 31 Fälle/1.000 Patiententage; Anteil von MRSA an allen *S. aureus* bei Blutstrominfektionen 28 %).

Inzwischen sind in einigen Regionen der USA caMRSA, v. a. der Sequenztyp ST8 (USA 300 Klon), so stark verbreitet, dass es auch in NICUs zu nosokomialen Ausbrüchen kommt, die durch den externen Eintrag von caMRSA ausgelöst werden.[249,305–309]

caMRSA mit PVL-Expression sind in Deutschland nach wie vor selten.[310] In einer aktuellen Studie (2010 bis 2011), mit 1.600 MRSA-Isolaten aus 33 deutschen Laboratorien, lag ihr Anteil bei 2.7 %.[311] Die in Deutschland und in anderen europäischen Ländern detektierten caMRSA sind genetisch oft weniger einheitlich als die Isolate in den USA.[312] Daher sind aktuelle epidemiologische Daten zu MRSA in NICU in den USA nicht auf Deutschland übertragbar. Ein erhöhtes Risiko für eine caMRSA-Kolonisation besteht bei Schwangeren, die aus Kliniken in Ost- und Südeuropa und aus anderen Ländern mit hoher Prävalenz verlegt werden, sowie bei Schwangeren, die in einer Gesundheitseinrichtung der US-Armee behandelt wurden, z. B. weil sie Angehörige eines Soldaten oder selbst Soldatin sind (MEDCENs = Military medical centers).

13.1.5 Vertikale Transmission von MRSA

Ein Teil der MRSA-kolonisierten Neugeborenen erwerben den Erreger unter der Geburt, wenn die Mutter bereits während der Schwangerschaft mit MRSA kolonisiert ist (vertikale Transmission). Besonders kritisch kann dies sein, wenn bei Infektionszeichen der Mutter (Chorioamnionitis) keine adäquate Therapie des Neugeborenen erfolgt.[313]

Insgesamt ist jedoch der Anteil der Frühgeborenen, die eine MRSA-Besiedlung durch vertikale Transmission erwerben, niedrig. Lazenby et al. (Medical University of South Carolina; NICU mit 38 Behandlungsplätzen) untersuchten über 14 Monate prospektiv die Prävalenz von MRSA bei Schwangeren, bei denen ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt bestand.[314] Dazu wurden Abstriche vom Nasenvorhof, der Vulva und vaginal/rektal auf chromogenem Selektivagar untersucht. Bei den Neugeborenen erfolgte das MRSA-Screening mit Abstrichen des Nasenvorhofs, der Axilla und perianal (bei Aufnahme und dann zweimal pro Woche, solange das Kind MRSA-negativ blieb).

Die Prävalenz der MRSA-Kolonisation bei 422 Schwangeren lag bei 3,6 % (n = 15). Während der Beobachtungszeit wurden 212 Neugeborene auf die NICU aufgenommen; von diesen wurde bei 13 (6,1 %; 95 % CI 2,9 – 9,3 %) mindestens ein positiver MRSA-Befund im Screening erhoben und zwar nach einer mittleren Liegedauer von 21,5 Tagen. Ein Drittel der im Verlauf positiv getesteten Neugeborenen erwarben die MRSA-Kolonisation in der ersten Lebenswoche, keines der Kinder war bei der ersten postnatalen Un-

tersuchung kolonisiert. Eine PFGE-Typisierung ergab, dass es sich bei nahezu allen Isolaten um haMRSA handelte. Lediglich eines von 15 Kindern MRSA-kolonisierter Mütter wurde im Verlauf MRSA-positiv (30. Lebenstag; identisches Isolat). Die Sectio erwies sich in der multivariaten Analyse als unabhängiger Risikofaktor für eine MRSA-Kolonisation des Frühgeborenen (OR = 12,5; 95 % CI 1,5–97,2). In der KRINKO-Empfehlung von 2007 wurde bereits darauf hingewiesen, dass die MRSA-Kolonisation der Mutter keine Indikation für eine Sectioentbindung darstellt.[1]

Unter den 13 MRSA-kolonisierten Kindern kam es bei dreien (23 %) im Verlauf zu einer MRSA-Infektion und in dieser Gruppe war die Inzidenz der Sepsis signifikant erhöht (30,8 % vs. 6,7 %).

13.1.6 MRSA-Screening bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt

Aufgrund der insgesamt sehr niedrigen Prävalenz einer MRSA-Besiedlung ansonsten gesunder Schwangerer kann kein allgemeines MRSA-Screening in der Schwangerschaft empfohlen werden.[315,316] Nach Einschätzung neonatologischer Intensivmediziner und pädiatrischer Infektiologen in der Arbeitsgruppe der KRINKO sollten Schwangere mit drohender Frühgeburt auf MRSA und MRGN untersucht werden (z. B. mittels Nasenabstrich, Rachenabstrich, Vaginalabstrich), damit eine entsprechende Besiedlung der Mutter möglichst schon bei der Geburt des Kindes oder kurz nach der Aufnahme des Frühgeborenen auf die NICU bekannt ist. Dies erscheint in Bezug auf MRSA insbesondere dann gerechtfertigt, wenn die Schwangere selbst mit engem Patientenkontakt im Krankenhaus oder in Pflegeheimen gearbeitet hat, in der landwirtschaftlichen Tierhaltung beschäftigt ist oder an einer chronischen Grunderkrankung leidet, die das Risiko einer MRSA-Kolonisation erhöht.[317] Bei Schwangeren mit drohender Frühgeburtlichkeit, vorzeitigem Blasensprung bzw. vorzeitiger Wehentätigkeit und Zervixinsuffizienz und vaginalem Nachweis gramnegativer Erreger erfolgt häufig eine breit wirksame antibiotische Therapie. Diese führt einerseits zur Keimreduktion (selten Eradikation), erhöht jedoch das Risiko für die Selektion resistenter Erreger.[318] Vor diesem Hintergrund kann es, wenn die Geburt des Kindes durch medizinische Maßnahmen hinausgeschoben wird, sinnvoll sein, das Erregerscreening bei stationär behandelten Schwangeren im Verlauf zu wiederholen.

13.1.7 MRSA-Besiedlung als Risikofaktor der MRSA-Infektion

Die Kolonisation mit MRSA ist bei Frühgeborenen ein gesicherter Risikofaktor für eine nachfolgende MRSA-Infektion.[319] In einer prospektiven Untersuchung von Lazenby et al. entwickelten ausschließlich die zuvor mit MRSA-kolonisierten Frühgeborenen im Verlauf eine MRSA-Infektion.[314] Dies entspricht auch den Ergebnissen einer weiteren Studie, in der die Inzidenz von MRSA-Infektionen bei vormals kolonisierten Frühgeborenen im Verlauf der NICU-Behandlung bei 26 % lag.[320] Hingegen lag sie bei den Frühgeborenen ohne eine bekannte MRSA-Besiedlung bei 2 %. Durch ein gut etabliertes Screening war in dieser Studie bei 84 von 92 Frühgeborenen mit MRSA-Infektion der Besiedlungsstatus zum Zeitpunkt der Infektion bereits bekannt. Mittels molekulargenetischer Methoden konnte gezeigt werden, dass bei 92 % der untersuchten Fälle das MRSA-Isolat, von dem die nosokomiale Infektion ausging, mit dem zuvor lediglich kolonisierenden Isolat identisch war.

13.1.8 MRSA-Screening

Eine wichtige Voraussetzung für eine effektive Kontrolle der nosokomialen Transmission ist die zeitnahe Identifikation von MRSA-kolonisierten Patienten. Klinische (bei Infektionsverdacht abgenommene) Proben unterschätzen den Anteil der mit MRSA kolonisierten Frühgeborenen.

Maraqa et al. (University of Florida) führten über drei Jahre eine prospektive MRSA-Surveillance bei insgesamt 2.048 Aufnahmen einer NICU durch.[321] Eine MRSA-Besiedlung wurde bei 6,7 % aller Frühgeborenen detektiert. Im Verlauf entwickelten 22 % der kolonisierten Frühgeborenen eine MRSA-Infektion. Hätte sich die MRSA-Surveillance ausschließlich auf klinische Isolate bezogen, wären nur 27,5 % (41 von 149) aller MRSA-kolonisierten und/oder -infizierten Patienten entdeckt worden. Drei Viertel der Patienten mit MRSA-Infektion entwickelten diese in einem Zeitfenster von 17 Tagen nach dem ersten MRSA-Nachweis. Ein niedriges Geburtsgewicht und Gestationsalter sowie ein längerer Aufenthalt auf der NICU erhöhten das Risiko einer MRSA-Kolonisation und/oder Infektion signifikant.

Ohne ein gezieltes Screening sind bei der Entdeckung eines Indexfalls mit MRSA-Infektion oft bereits zahlreiche Frühgeborene einer NICU kolonisiert. Insofern ist das MRSA-Screening[294] ein sinnvoller Bestandteil des wöchentlichen mikrobiologischen Screenings bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen.[2,296] Von besonderem Interesse an der Beobachtungsstudie von Murillo et al. ist, dass nach Implementierung eines Routinescreenings in 12 Monaten keine MRSA-Infektionen mehr auftraten [(h)], da alle kolonisierten Kinder erfolgreich mit Mupirocin-Nasensalbe dekolonisiert werden konnten.[260]

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.[322] Hingegen wären bei Heinrich et al. allein auf der Grundlage von Nasen- und Rachenabstrichen trotz der Verwendung geeigneter Selektivmedien 19 % der betroffenen Frühgeborenen nicht als MRSA-positiv erkannt worden.[252]

Auch Rosenthal et al. fanden für keinen einzelnen Abstrichort eine ausreichende Sensitivität.[323] Eine Studie zum Einsatz eines PCR-basierten Verfahrens bei Frühgeborenen beschrieb eine hohe Rate falsch positiver Befunde.[324] PCR-

(h) Im Vorjahr waren es insgesamt 16 MRSA-Infektionen in der gleichen NICU.

basierte Verfahren sollten daher nicht ohne parallele kulturelle Anzucht auf geeigneten Selektivmedien eingesetzt und bei Neueinführung intern validiert werden. Im Falle eines positiven Nachweises vergeht sonst zu viel Zeit, bis ein Antibiogramm des Isolates vorliegt. Kontrollen einmal MRSA-positiver Patienten nach Dekolonisation mittels PCR sind nicht sinnvoll, weil die PCR auch das Genom nicht mehr vermehrungsfähiger Bakterien nachweist. Wenn in einem „offenen" Intensivzimmer mit mehreren Behandlungsplätzen eines der Frühgeborenen erstmals als MRSA-positiv identifiziert wurde, empfiehlt sich zumindest ein Screening aller in diesem Raum behandelten Patienten. Dabei ist zu bedenken, dass bei einem sehr früh nach erfolgter Übertragung durchgeführten Screening mit kulturellen Methoden das Ergebnis falsch negativ sein kann.[325] Bei Song et al. kam es nach Einführung eines PCR-basierten MRSA-Screenings (in Kombination mit Kontaktisolierung und weiteren Kontrollmaßnahmen) zu einer Abnahme der Transmissionsrate von 2,9 auf 2,1 Fälle pro 1.000 Patiententagen (incidence rate ratio 1,4; 95 % CI 0,9 – 2,2).[258] Die Inzidenzdichte der nosokomialen MRSA-Infektionen sank signifikant von 1,3 auf 0,5 Fälle pro 1.000 Patiententage (incidence rate ratio 2,5; 95 % CI 1,1 – 5,8).

13.1.9 MRSA-Übertragung durch Muttermilch und Eltern

Muttermilch wurde in einigen NICU-Ausbrüchen als möglicher Vektor der nosokomialen MRSA-Übertragung identifiziert.[214,304,326] Dieser Übertragungsweg ist eine Besonderheit in der Neonatologie.

Auch über enge Kontakte zwischen Eltern und ihren Kindern können MRSA in der NICU übertragen werden.[215,216,327] Die Wahrscheinlichkeit, dass mehrere Neugeborene hiervon betroffen sind, erhöht sich, wenn es sich um Mehrlinge handelt.[217,328] Auch die Betreuung durch die gleichen Intensivpfleger (Healthcare worker; HCW) erhöhte in einer Studie – trotz zusätzlicher Barrieremaßnahmen – die Wahrscheinlichkeit einer MRSA-Übertragung.[248,328]

13.1.10 MRSA-Dekolonisationsbehandlung bei Frühgeborenen

Ein bisher nicht in randomisierten kontrollierten Studien untersuchtes Thema ist die Dekolonisationsbehandlung[329,330] bei MRSA-besiedelten Frühgeborenen.[1]

Für den Versuch einer solchen Dekolonisationsbehandlung spricht:

- Die Besiedlung mit MRSA ist ein Risikofaktor für nachfolgende MRSA-Infektionen.
- MRSA-kolonisierte Frühgeborene sind ein wichtiges „Reservoir" für die nosokomiale Transmission des Erregers.
- Im Falle einer erfolgreichen Dekolonisation können aufwändige zusätzliche Hygienemaßnahmen zugunsten einer guten Praxis der Basishygiene verlassen werden.
- Wenn die Kinder entlassen werden und weiterhin MRSA-kolonisiert sind, entstehen oft erhebliche Unsicherheiten in der weiteren ambulanten Behandlung und Betreuung.
- Bei Wiedervorstellung in der Spezialambulanz oder in der kinderärztlichen Praxis sind spezielle Maßnahmen erforderlich, um eine Übertragung auf andere Patienten mit Risikofaktoren für eine MRSA-Infektion zu verhindern.

Bei der **MRSA-Dekolonisationsbehandlung**[331] von Frühgeborenen ergeben sich folgende, für diese Patientengruppe spezifische Probleme:

1. Octenisept® enthält neben Octenidin[332] auch 2 % Phenoxyethanol und ist daher für die Dekolonisationsbehandlung bei Frühgeborenen nur eingeschränkt geeignet.[333] Das Phenoxyethanol wird durch die noch unreife Haut der Frühgeborenen resorbiert. Insofern wird für die Haut- und Schleimhautantisepsis Octenidin 0,1 % als Monosubstanz empfohlen.[1] Für die antiseptische Hautwaschung kommt somit Octenisan® infrage, systematische Anwendungsbeobachtungen bei Frühgeborenen gibt es bisher jedoch nicht.[261,334] Octenidin wurde 2010 von der zuständigen Kommission der EMEA für Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 32 Wochen als Orphan Drug zur Prävention der Late-Onset-Sepsis eingestuft. Polyhexanid-haltige Waschlösungen[335] kommen prinzipiell ebenfalls infrage, die lange Einwirkzeit ist jedoch mit dem Risiko des Auskühlens der Frühgeborenen bei Ganzkörperwäsche verbunden. Auf der Nasenschleimhaut wird Polyhexanid möglicherweise inaktiviert.
2. Bei mit MRSA kolonisierten Frühgeborenen findet sich MRSA zu einem erheblichen Anteil auch im Pharynx und in bis zu 57 % auch im Gastrointestinaltrakt.[252,322] Diese Besiedlungsorte werden durch die Anwendung externer Antiseptika und von nasalem Mupirocin[336] nicht erreicht.[337] Wie bei einem Teil der MRSA-kolonisierten Erwachsenen ist der besiedelte Gastrointestinaltrakt wahrscheinlich ein Hindernis für den Erfolg der Dekolonisation.[253,254] Die Ausscheidung im Stuhl kann insbesondere bei Diarrhoe eine vermehrte Umgebungskontamination zur Folge haben (Inkubator und Handkontaktflächen in seiner Umgebung)[338] und erhöht das Risiko einer Kontamination der Hände des Pflegepersonals bei der Grund- und Behandlungspflege.[339–341]
3. Während bei pädiatrischen Intensivpflegepatienten zumindest eine Studie den zusätzlichen Einsatz von enteralem Vancomycin zur MRSA-Eradikation bei im Stuhl nachgewiesenen MRSA nahelegt[255], ergab die Untersuchung von Heinrich et al. keinen Hinweis auf einen Vorteil für die zusätzliche Gabe von enteralem Vancomycin bei MRSA-kolonisierten Frühgeborenen.[252] Cotrimoxazol und Rifampicin[342] werden bei älteren Kindern zusätzlich per os gegeben, wenn das MRSA-Isolat *in vitro* sensibel und die externe Dekolonisation plus Mupirocin nicht erfolgreich ist. Diese beiden Antibiotika werden bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen nur sehr selten eingesetzt; Rifampicin hat zudem ein hohes Potenzial für Arzneimittelinteraktionen.

13.1.11 MRSA beim Behandlungsteam

In der Übersicht von Gastmeier et al. (systematische Analyse von 276 Ausbrüchen auf NICUs; 44 Ausbrüche durch *S. aureus*, 16 % aller Ausbrüche, davon 27 durch MRSA) waren im Mittel vier Mitarbeiter des Behandlungsteams kolonisiert.[150] Mit MRSA besiedelte HCW können zum Vektor der nosokomialen MRSA-Übertragung in der NICU werden[248,261,343], v. a. wenn sie unter chronischen Entzündungen der Haut oder der Atemwege leiden, die zu einer langfristigen Kolonisation mit MRSA prädisponieren.[344,345]

Bei Kontakt mit Patienten, die mit haMRSA oder caMRSA besiedelt oder infiziert sind, können HCW auch selbst kolonisiert werden. Es gibt Hinweise darauf, dass bestimmte caMRSA-Klone leichter auf HCW übertragen werden[346], eine Übertragung auf enge Haushaltskontakte ist ebenfalls möglich.[261]

Im Unterschied zur Kolonisation mit haMRSA, bei der bei ansonsten gesunden HCWs die Rate von MRSA-Infektionen mit ca. 7 % insgesamt niedrig ist[347], besteht bei mit caMRSA kolonisierten HCW ein erhöhtes Risiko für abszedierende Infektionen der Haut. Da caMRSA innerhalb von Familien übertragen werden können, besteht dieses Risiko sekundär auch für weitere enge Kontaktpersonen.[216,298]

Bei McAdams et al. erkrankte ein HCW, der ein caMRSA-infiziertes Frühgeborenes mit nekrotisierender Pneumonie betreut hatte, selbst an einer Weichteilinfektion.[308] Im weiteren Verlauf kam es bei vier Familienmitgliedern von zwei kolonisierten HCW zu Weichteilinfektionen durch das gleiche caMRSA-Isolat. Beim Management eines caMRSA-Ausbruchs (Sequenztyp ST8, USA 300 Klon) in der Neugeborenen-Abteilung eines Hospitals in Bergamo waren 10,5 % aller untersuchten HCW kolonisiert.[348]

Über die Notwendigkeit einer frühen Einbeziehung von HCW in das Umgebungs-Screening bei einem MRSA-Ausbruch in der NICU besteht keine Einigkeit.[349] Sicher erforderlich ist dies, wenn andere Maßnahmen der Infektionskontrolle nicht erfolgreich sind.[347] Bei Nübel et al. wurde in Zusammenarbeit mit dem Fachgebiet 37 des RKI, der Charité und dem Max-Planck-Institut für Genetik in Berlin eine Genom-basierte Analyse einer Häufung von haMRSA ST22 auf einer neonatologischen Intensivstation durchgeführt.[248] Neben 32 MRSA-Isolaten (t032, ST22), die aus dem Screening stammten (zweimal pro Woche; nasopharyngealer und perianaler Abstrich) oder bei Infektionsverdacht asserviert worden waren, wurden Isolate einbezogen, die vom Personal und von einzelnen Müttern stammten.[350] Der Anteil mit mindestens einmaligem MRSA-Nachweis lag bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g bei 25 % (17 von 68 Patienten im Vergleich zu einer Rate von 4 % (32/745) bezogen auf alle NICU-Aufnahmen; relatives Risiko 17; 95 % CI 8,1 – 35,5).

Bei fünf zuvor MRSA-kolonisierten Patienten (16 %) kam es im Verlauf zu einer MRSA-Infektion (zweimal Sepsis, eine Pneumonie, zweimal Konjunktivitis).

Aus epidemiologischen Daten und den Ergebnissen der Ganzgenomsequenzierung konnte die nosokomiale MRSA-Ausbreitung näher charakterisiert werden. Dabei spielte auch der Kontakt zu einer Pflegekraft eine signifikante Rolle, die nasal mit MRSA kolonisiert war (insgesamt waren dies nur zwei von 160 untersuchten Mitarbeitern). Es kam auch zu MRSA-Übertragungen nach Verlegung MRSA-positiver Patienten auf andere Stationen.

Des Weiteren erhöhte eine Zunahme der Ratio Patienten pro Pflegekraft um 1 die Odds Ratio für die Wahrscheinlichkeit einer MRSA-Übertragung jeweils um den Faktor 2,8 (95 % CI 1,06 – 9,34). Das *Känguruhing* erwies sich nicht als ein unabhängiger Risikofaktor für die MRSA-Übertragung. In der retrospektiven Fall-Kontroll-Studie zur Identifizierung von Risikofaktoren (von Februar bis August 2010; 23 MRSA-positive und 37 Kontrollpatienten) wurde ein erhöhtes Risiko für eine MRSA-Übertragung ausgehend von „unbekannt MRSA-positiven“ Patienten, nicht aber von „bekannt MRSA-positiven“ Patienten beschrieben. Dies spricht für den Nutzen eines Screenings und für die Effektivität der Isolierungsmaßnahmen.

13.1.12 Zu zögerliches Vorgehen bei der MRSA-Kontrolle

Ein Problem bei der Eindämmung der nosokomialen Transmission von MRSA in NICUs kann das zu zögerliche Vorgehen der Verantwortlichen sein.[96,258,294,297,351]

Der zuständige Krankenhaushygieniker will die Behandlung der schwer kranken Kinder der NICU nicht durch personal- und kostenintensive Interventionen gefährden (Screening, Isolierung und Kohortierung, Aufstockung des Personalschlüssels, Kohortierung des Personals, Suche nach Umgebungsreservoiren und Vektoren, intensivierte Umgebungsdesinfektion[338], ggf. Aufnahmestopp) oder kann diese Maßnahmen gegenüber den leitenden Ärzten bzw. der Krankenhausadministration nicht durchsetzen[352]. Ein zu zögerliches Vorgehen kann zu einem protrahierten Verlauf von MRSA-Ausbrüchen in NICUs führen, was für Patienten, Personal und Klinik letztendlich viel gravierendere Konsequenzen zur Folge hat.[286,337,351,353]

13.2 Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

13.2.1 Charakterisierung des Erregers

Ampicillin-sensible Enterokokken gehören zur normalen Darmflora des Menschen.[354,355] Einige Enterokokken-Spezies sind fakultativ pathogene Erreger, die insbesondere bei immunsupprimierten und bei Intensivpflegepatienten oder bei Patienten mit Kathetern (Gefäße, Harnwege) opportunistische Infektionen auslösen.[355,356] Die in klinischem Kontext besonders relevanten Spezies sind *E. faecium* und *E. faecalis*. Enterokokken weisen eine intrinsische Resistenz gegen einige Antibiotika auf, die in der neonatologischen Intensivmedizin häufig eingesetzt werden. Hierzu gehören zum Beispiel alle Cephalosporine.

Die Glycopeptidresistenz bei Enterokokken kommt in sieben unterschiedlichen Phänotypen vor (VanA – VanG), wobei VanA und VanB klinisch die größte Bedeutung zukommt. Der VanA-Phänotyp ist resistent gegen Vancomycin

und Teicoplanin, während der VanB-Phänotyp resistent gegen Vancomycin, *in vitro* aber Teicoplanin empfindlich ist. In vivo ist beim VanB-Phänotyp unter einer Teicoplanin-Behandlung die Selektion Teicoplanin-konstitutiv-resistenter Isolate beschrieben, weshalb auch hier kein Teicoplanin zur Therapie schwerer Infektionen eingesetzt werden sollte.[355] Der Mechanismus der Vancomycin-Resistenz bei Vancomycin- bzw. Glycopeptid-resistenten Enterokokken besteht in einer Strukturveränderung der Vancomycin-Bindungsstelle an Bausteinen der Zellwand grampositiver Bakterien. Unter den klinischen VRE-Isolaten überwiegt *E. faecium*.

Da verschiedene Enterokokkenstämme die genetische Information für die Glycopeptidresistenz untereinander austauschen können, werden bei der Analyse von Ausbruchstämmen mittels Pulsfeldgelelektrophorese manchmal mehrere unterschiedliche Klone identifiziert, obwohl es sich um ein zusammenhängendes Ausbruchsgeschehen handelt.[357] VRE sind äußerst unempfindlich gegenüber ungünstigen Umweltfaktoren (z. B. überleben einige Isolate 60 °C für 30 min) und überdauern in der unbelebten Umgebung der Patienten.[356,358] Sie werden bei Lücken in der Basishygiene sehr rasch von Patient zu Patient übertragen. Bei unzureichender Reinigung und Umgebungsdesinfektion wurden im Staub aufgewirbelte VRE auch in Raumluftproben nachgewiesen.[359] Auch kontaminierte Medizinprodukte, wie z. B. Thermometer, Blutdruckmanschetten, Stethoskope oder Pulsoxymeter, können zur nosokomialen Transmission von VRE beitragen.[360]

13.2.2 Besiedlung und Infektion

Der Anteil besiedelter Patienten, die im Verlauf eine Infektion entwickeln, ist mit 5–10 % niedriger als bei MRSA oder bestimmten MRGN.[361] Dies ist einer der Gründe dafür, dass bei der Detektion von VRE in klinischen Proben eines Indexpatienten mit VRE-Infektion auf diesen bis zu 20 weitere kommen, die mit VRE besiedelt sind.[360,362]

In einer Publikation waren während eines Ausbruchs zeitweise 58 % aller Patienten einer NICU VRE-kolonisiert.[363] Die Autoren hoben die Bedeutung eines restriktiveren Einsatzes von Vancomycin als einen wichtigen Bestandteil des Ausbruchsmanagements hervor. Bei Diarrhoe ist die Umgebungskontamination ausgeprägter, besonders wenn die Diarrhoe durch Antibiotika mit „Enterokokkenlücke“ (z. B. Cephalosporine) verursacht wird.

Patienten, die zwischenzeitlich nach drei unabhängigen Abstrichen als „wieder VRE-negativ“ ausgewiesen wurden, können unter einer antibiotischen Therapie erneut positiv werden.[364] Es gibt kein Dekolonisationsregime für VRE-kolonisierte Patienten. Somit ist davon auszugehen, dass ein einmal VRE-positives Frühgeborenes dies während der gesamten Dauer der Intensivtherapie mit VRE kolonisiert bleibt.[365] Bei zeitnaher Identifikation von sporadischen Fällen einer VRE-Kolonisation bei Frühgeborenen kann die sofortige Einleitung geeigneter zusätzlicher Hygienemaßnahmen eine Ausbreitung innerhalb der Abteilung erfolgreich unterbinden.[366]

13.2.3 VRE-Screening

Ein VRE-Screening ist nach dem heutigen Stand des Wissens erforderlich, wenn es bei einem Patienten einer NICU zu einer Infektion durch VRE gekommen ist. Für das VRE-Screening genügt bei Einsatz von geeigneten Selektivmedien[355] ein Analabstrich.[367]

13.2.4 Klinisches Spektrum von VRE-Infektionen

Das klinische Spektrum von VRE-Infektionen bei Frühgeborenen reicht von (oft Katheter-assoziierten) Harnwegsinfektionen über Wundinfektionen und Bakteriämien (Katheter-assoziiert oder nach Translokation)[366] bis zur Endokarditis[368], zur Ventrikulitis/Meningitis[366] und ventrikulo-peritonealen-(VP-)Shunt-assoziierten Infektion nach neurochirurgischen Eingriffen.[369–373] Auch Frühgeborene mit nekrotisierender Enterokolitis und VRE-Peritonitis wurden beschrieben.[374] Im Unterschied zu den meisten anderen Patientenkollektiven sind Enterokokken bei Frühgeborenen auch als Erreger der Beatmungs-assoziierten Pneumonie von Bedeutung.[55]

13.2.5 Probleme der antibiotischen Therapie

Wenn ein mit VRE kolonisiertes Frühgeborenes an einer schweren systemischen Infektion erkrankt, ist eine Behandlung mit Linezolid erforderlich, einem Reserveantibiotikum, für das in der Pädiatrie keine Zulassung besteht.[371,373,375] Einige der unerwünschten Nebenwirkungen einer prolongierten Linezolid-Behandlung (z. B. die Neuropathie des N. opticus und die periphere Neuropathie) können bei Frühgeborenen nicht adäquat überwacht und zeitnah erkannt werden.[376,377]

Für das bei Erwachsenen mit VRE-Bakteriämie inzwischen häufiger eingesetzte Daptomycin gibt es bei Frühgeborenen keine validen Daten.[378,379] Tigecyclin ist bei Kindern ebenfalls nicht zugelassen und allenfalls als „Mittel der letzten Wahl“ bei Kindern ab neun Jahre im individuellen Heilversuch einsetzbar.[380]

Zusammenfassend besteht bei VRE ein hohes Risiko für eine nosokomiale Transmission. Das Spektrum potentiell lebensbedrohlicher VRE-Infektionen und die sehr begrenzten und hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils problematischen Therapieoptionen bei Frühgeborenen machen VRE zu einem ernst zu nehmenden Erreger von nosokomialen Infektionen auf NICU. Die Inzidenz von VRE-Bakteriämien ist jedoch nach den bisher vorliegenden Daten sehr niedrig, sodass zum jetzigen Zeitpunkt die Aufnahme von VRE in das Routinescreening erst dann erforderlich erscheint, wenn VRE aus einer klinischen Probe (bei Infektion) isoliert wurde.

13.3 Klebsiella spp.

13.3.1 Charakterisierung des Erregers

Klebsiellen gehören zu den *Enterobacteriaceae*.[381] Es handelt sich um fakultativ pathogene Erreger, die in der NICU zu den wichtigsten Infektionserregern in Bezug auf nosokomiale Infektionen gehören.[382] Bei den klinisch relevan-

ten Isolaten handelt es sich in der Regel um *K. pneumoniae* oder *K. oxytoca*.

Die meisten bislang aus neonatologischen Intensivpflegeabteilungen berichteten Ausbrüche beziehen sich auf *Klebsiella spp*. In der Übersicht von Gastmeier et al. (systematische Analyse von 276 Ausbrüchen auf NICUs) waren 56 (20 %) aller Ausbrüche durch Klebsiellen verursacht, darunter 14 Ausbrüche durch MRGN.[150] Im Mittel waren bei einem Ausbruch durch *Klebsiella spp*. 22 Frühgeborene involviert, die Letalität der mit dem Ausbruch assoziierten Infektionen wurde im Mittel mit 11 % angegeben. Härtel et al. identifizierten in einer Analyse prospektiv erhobener Daten aus den 37 NICUs des GNN 26 Mikrocluster der Late-Onset-Sepsis.[383] Davon entfielen 16 auf *K. pneumoniae*. Das mediane Zeitintervall zwischen dem Indexfall und den später folgenden Fällen lag bei 14 Tagen (Interquartilen-Abstand 1–27 Tage).

Klebsiellen können in der Umgebung des Patienten[358] und auf nicht-desinfizierten Händen das Behandlungsteams[384] sowie auf Medizinprodukten und Pflegemitteln überdauern.[385] Auch kontaminierte Infusate wurden als Auslöser von Ausbrüchen genannt.[388] Bei einem Ausbruch wurden künstliche Fingernägel als Vehikel der Übertragung vermutet.[387] In einem bereits im Jahr 2000 publizierten *Klebsiella oxytoca*-Ausbruch (28 Infektionen) im Universitätsklinikum Gießen war verdünntes Desinfektionsmittel das Reservoir in der unbelebten Umgebung.[388]

Wie bei anderen nosokomialen Infektionserregern gibt es auch für *K. pneumoniae* Hinweise darauf, dass eine personelle Unterbesetzung (understaffing/overcrowding) der NICU das Risiko von Ausbrüchen signifikant erhöht.[151,389]

Dabei unterstützt die Publikation von Tamma et al. die Vorgabe einer maximalen Ratio von 2 : 1 (Patienten pro gut ausgebildetem und eingearbeitetem Pflegepersonal) im Bereich der NICU.

Kontaminierte Muttermilch, bzw. nicht sachgerecht aufbereitetes Zubehör von Muttermilch-Pumpen[390], wird in einigen Studien als mögliches Vehikel für die nosokomiale Transmission genannt.[136] Bei Mammina et al. fanden sich bei den mit Formula-Nahrung ernährten Frühgeborenen häufiger MRGN als bei denen, die ausschließlich mit Muttermilch ernährt wurden; die Muttermilchernährung war ein protektiver Faktor.[135]

Manche Klebsiellen-Isolate sind ausgeprägte Biofilm-Bildner und können u. a. auch in Abflüssen von Handwaschplätzen monatelang persistieren.[353,391]

Stone et al. untersuchten die ökonomischen Auswirkungen eines Ausbruchs durch ein 2MRGN-Isolat von *K. pneumoniae* in einer U.S.-amerikanischen NICU.[392] Die unmittelbaren Kosten der Ausbruchskontrolle wurden mit 340.000 US $ berechnet (Stand 2001). Patienten mit einer Infektion durch das Ausbruchsisolat hatten im Mittel eine um 48 Tage verlängerte Verweildauer auf der NICU. Die Autoren wiesen in der Diskussion darauf hin, dass zu diesen Belastungen noch die akuten und die langfristigen „sozialen Kosten“ für die Patienten und ihre Familien hinzukommen, insbesondere wenn es bei den betroffenen Kindern mit Late-Onset-Sepsis zu Langzeitschäden kommt. Ausbrüche durch *K. pneumoniae* haben immer wieder zu einem Aufnahmestopp oder zur vorübergehenden Auslagerung/Schließung von NICUs geführt.[105,136,389,393]

13.3.2 Besiedlung und Infektion

In einer Studie von Seliga-Siwecka et al. wurden 396 Plazenta- und Nabelschnurproben von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 22 und 32 Wochen histologisch und mikrobiologisch untersucht.[394] Der Nachweis einer Chorioamnionitis korreliert mit dem Risiko für ein neonatales Atemnotsyndrom (OR 1,74; 95 % CI 1,14–2,65) und der späteren Entwicklung einer NEC (OR 3,22; 95 % CI 1,36–3,28). *Klebsiella pneumoniae* (OR 5,33, 95 % CI 1,06–26,79) gehörte (neben *S. aureus* und *E. faecalis*) zu den Erregern, deren Nachweis mit einer Chorioamnionitis einherging. Insofern können einige *Klebsiella spp*., mit denen das Frühgeborene peri- und postnatal besiedelt wird, von der Mutter stammen.[395]

Nach den Ergebnissen von Parm et al. scheint *K. pneumoniae* häufiger ein Hospitalkeim zu sein, während der Nachweis von *K. oxytoca* häufiger bei mit Muttermilch ernährten Kindern vorkam (OR 5,00; 95 % CI 1,57–15,92).[149]

Klebsiella spp. besiedeln vorwiegend den Gastrointestinaltrakt, jedoch auch die oberen Atemwege[(i)] oder die mittleren Atemwege bei Kindern, die intubiert und beatmet sind sowie die Harnwege (v. a. bei Harnwegskatheter, jedoch auch bei angeborenen Fehlbildungen der Harnwege oder bei Urostomata).

Ernährungssonden zur Verabreichung von Formula-Nahrung können ein Risikofaktor und im weiteren Verlauf auch ein Reservoir für multiresistente *Klebsiella spp*. sein.[1,85,87] Nach Crivaro et al. sind v. a. die Vorbehandlung mit Antibiotika und der Einsatz von zentralen Venenkathetern unabhängige Risikofaktoren für die Besiedlung und Infektion mit MRGN *K. pneumoniae*.[396] Nach Guyot et al. ist neben der antibiotischen Vorbehandlung mit Cefotaxim auch der Einsatz von Protonenpumpen-Inhibitoren ein unabhängiger Risikofaktor für die Kolonisation mit MRGN *K. pneumoniae*.[395] Die Indikation für diese Arzneimittel ist bei Frühgeborenen sehr kritisch zu hinterfragen.

Bei Anderson et al. wurden im Rahmen einer prospektiven aktiven Surveillancestudie 759 (23 %) von 3.370 NICU-Patienten mit MRGN Erregern aus der Familie der *Enterobacteriaceae* besiedelt; von diesen Isolaten konnte bei 72 % eine nosokomiale Transmission mit molekularbiologischen Typisierungsmethoden gesichert werden.[132] In dieser Abteilung lag in Bezug auf *Klebsiella spp*. das Verhältnis infizierter vs. lediglich kolonisierter Patienten bei 1 : 27. Am Beispiel von MRGN *Klebsiella spp*. lässt sich gut darstellen,

(i) Dies erklärt auch den Nachweis von Klebsiellen auf den Schnullern/Saugern kolonisierter Kinder.

dass die Infektionsrate bei vormals kolonisierten Frühgeborenen nicht in direktem Zusammenhang mit der Antibiotikaresistenz steht. Vielmehr ist die Infektionsrate abhängig von Virulenzfaktoren des jeweiligen Isolates (Serotypen von Antigenen der Polysaccharid-Kapsel, Endotoxine, Adhäsine, Fimbrien, Virulenzgene wie rmpA, wcaG, allS, Biofilmbildung etc.).[136,381] In der Ausbruchsanalyse von Rettedal et al. waren schon beim ersten Screening 22 von 24 Frühgeborenen der Station (92 %) mit einem CTX-M bildenden 2MRGN-Isolat von *K. pneumoniae* kolonisiert.[136] Im Verlauf des sechs Monate andauernden Ausbruchsgeschehens kam es nur bei einem von 48 kolonisierten Frühgeborenen (2,1 %) zu einer Sepsis mit Nachweis des Ausbruchsisolates in der Blutkultur. Dieses Kind wurde sofort mit Meropenem behandelt, weil der Status der MRGN-Besiedlung bereits bekannt war, und überlebte die Infektion ohne Folgeschäden. Bei Venezia et al. waren es ebenfalls nur drei von 48 Frühgeborenen (6 %), die im Rahmen eines Ausbruchs mit einem 2MRGN-*K. oxytoca*-Isolat eine Infektion entwickelten.[397] Auch bei dem in den öffentlichen Medien sehr intensiv besprochenen Ausbruch in Bremen (2011) handelte es sich um ein 2MRGN-Isolat von *K. pneumoniae*. Hier kam es jedoch bei 12 von 25 kolonisierten Frühgeborenen (48 %) zu einer Infektion. Drei Kinder verstarben im Kontext der Infektion (Letalität 25 %), das 4. Kind starb an einer Hirnblutung, die klinisch nicht in einem Zusammenhang mit der Besiedelung mit *Klebsiella* gesehen wurde.

Viele Ausbrüche mit zahlreichen bereits kolonisierten Patienten werden erst durch die mikrobiologischen Proben eines Indexpatienten mit systemischer Infektion manifest. Bei ausschließlichem Nachweis von nosokomialen Transmissionen von MRGN ohne Infektionen ist es in der klinischen Praxis nicht möglich, die Isolate auf bekannte Virulenzfaktoren von *Klebsiella spp.* zu untersuchen. Insofern muss das Konzept der Eindämmung der nosokomialen Transmissionen von bestimmten Erregern in Bezug auf das Risiko von Infektionen immer primär von einem „Worst-Case-Szenario" ausgehen. Einmal mit MRGN *Klebsiella spp.* besiedelte Frühgeborene bleiben in der Regel für die gesamte Dauer des Intensivaufenthaltes und sogar nach ihrer Entlassung kolonisiert.[136,172,398] Strenger et al. untersuchten im zeitlichen Kontext mehrerer nosokomialer Ausbrüche durch 2MRGN NeoPäd den Einfluss einer oralen Behandlung von Frühgeborenen mit Colistin.[173] Die Neubesiedlung wurde durch die Colistin-Gabe nicht beeinflusst und im Verlauf kam es zu einer raschen Resistenzentwicklung der vormals sensiblen Ausbruchsklone.

13.3.3 Screening

Der Nachweis von multiresistenten (MR) *Klebsiella spp.* ist Bestandteil des wöchentlichen Screenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen.[2] Geeignet sind v. a. Anal- und Rachenabstriche. Bei beatmeten Frühgeborenen sollte im Rahmen des Screenings auch Trachealsekret untersucht werden. Bei Kindern mit schlecht heilenden Wunden ist im Rahmen des Screenings auch ein Wundabstrich indiziert.

13.3.4 Klinisches Spektrum

In den aktuellen Auswertungen der NeoKISS-Erhebung (2007–2011) entfallen auf *Klebsiella spp.* 4 % der Sepsis-Episoden, 10 % der nosokomialen Pneumonien und 9 % der nekrotisierenden Enterokolitiden.[399] Im GNN wurden in 7 % aller positiven Blutkulturen bei LOS *Klebsiella spp.* isoliert.[11] Auch postoperative Wundinfektionen, sowie Haut- und Weichteilinfektionen ohne vorherige Operation, sind bei Frühgeborenen beschrieben. Wie bei einigen anderen gramnegativen Infektionserregern kann eine systemische Infektion durch *Klebsiella spp.* beim Frühgeborenen ein sehr breites Spektrum von klinischen Manifestationen auslösen, im Einzelfall mit Meningitis, Osteomyelitis und septischer Arthritis.[400] *Klebsiella spp.* machen ca. 10 % der Erreger der Konjunktivitis bei Frühgeborenen aus.[401]

13.3.5 Probleme der antibiotischen Therapie

Klinische Isolate von *K. pneumoniae* sind in aller Regel Ampicillin-resistent.[382] Der breite und unkritische Einsatz von Cephalosporinen der 3. Generation zur Therapie der LOS erhöht den Selektionsdruck auf 2MRGN (vormals „ESBL-bildende")-Isolate. Auch die Therapie der Early-Onset-Sepsis bzw. von Schwangeren mit Amnioninfektionssyndrom spielt in Bezug auf den Selektionsdruck eine wichtige Rolle.[103,141,318]

Venezia et al. fanden bei der Analyse eines Ausbruchs durch ein Ceftazidim-resistentes (ESBL-exprimierendes, SHV-5 positives) *K. oxytoca*-Isolat Hinweise auf die Übertragung dieser Plasmid-kodierten Resistenz auf andere *Enterobacteriaceae*.[397] Ein solcher Austausch ist auch zwischen verschiedenen *Klebsiella*-Isolaten und -Spezies möglich. Oft sind auf solchen mobilen Elementen verschiedene Resistenzgene lokalisiert, sodass aus einem 2MRGN NeoPäd im Verlauf ein 3- oder 4MRGN-Isolat entstehen kann.

In einer Fall-Kontroll-Studie von Lee et al. führte der Ersatz von Cephalosporinen der 3. Generation durch Piperacillin-Tazobactam zur Therapie der LOS zu einem signifikanten Rückgang des Anteils von 2MRGN NeoPäd-Isolaten bei *E. coli* und *K. pneumoniae* (letztere: 26 % vs. 64 %; $p < 0{,}001$).

Zur Therapie von Carbapenem-sensiblen 2MRGN NeoPäd steht v. a. das Meropenem zur Verfügung. Bei 2MRGN NeoPäd-*Klebsiella spp.* mit Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation kann Piperacillin-Tazobactam nicht uneingeschränkt zur Therapie empfohlen werden, weil *in vitro* sensible Isolate *in vivo* resistent sein können.[402] Empirisch und gezielt werden Aminoglykoside eingesetzt, die sich jedoch bei systemischen Infektionen durch gramnegative Infektionserreger nicht zur Monotherapie eignen.[403]

Fluorchinolone sind nicht zugelassen und werden nicht empirisch, sondern ausschließlich als Reserveantibiotika in der gezielten Therapie von Infektionen durch MRGN eingesetzt (individueller Heilversuch; off-label use). Bei 4MRGN sind die Therapiemöglichkeiten bei Frühgeborenen sehr limitiert.[404,405] Tigecyclin ist bei Kindern nicht zugelassen und allenfalls als „Mittel der letzten Wahl" bei Kindern ab neun Jahre im individuellen Heilversuch ein-

setzbar.[380] (Hinweise zum systemischen Einsatz von Colistin finden sich im Abschnitt „*Pseudomonas aeruginosa*").

13.4 Pseudomonas aeruginosa

13.4.1 Charakterisierung des Erregers

P. aeruginosa ist ein gramnegativer Nonfermenter und einer der wichtigsten Erreger opportunistischer Infektionen bei immunsupprimierten und bei intensivmedizinisch behandelten Patienten.[406,407] Auch ohne spezielle Resistenzen und Multiresistenzen ist *P. aeruginosa* ein Erreger lebensbedrohlich verlaufender nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen[9,408,409] und gehört zu den am häufigsten im Zusammenhang mit nosokomialen Ausbrüchen in NICUs genannten gramnegativen Erregern.[410–412]

Als „Feuchtkeim" und Biofilmbildner kann *P. aeruginosa* in der unbelebten Umgebung des Patienten (Inkubator!) überdauern.[358] Die Kontamination von Wasser zur Pflege von Haut und Schleimhaut, Tee, Pflegemitteln, Medizinprodukten, Inhalationslösungen, Antiseptika und intravenös zu verabreichenden Spül- oder Infusionslösungen sowie von i.v. Medikamenten[413] mit *P. aeruginosa* muss auf einer NICU durch eine gute Praxis der Basishygiene unbedingt vermieden werden. Abflüsse von Waschbecken (Biofilme!) werden häufig von *P. aeruginosa* kolonisiert[414], Spritzwasser und Aerosole können dann zu einer Kontamination der Umgebung führen.[391,410,415]

Nicht desinfizierte Hände des Behandlungsteams[411] und künstliche Fingernägel können eine wichtige Rolle bei der nosokomialen Übertragung von *P. aeruginosa* spielen.[410,416]

Eine *P. aeruginosa*-Kontamination von Formula-Nahrung[417], von Wasserbädern zum Erwärmen von Formula-Nahrung[275], von Pasteurisatoren für Muttermilch[418] und von abgepumpter Muttermilch[137] kommt als Ursache für nosokomiale Ausbrüche bei Patienten einer NICU infrage.

In einer Ausbruchsuntersuchung wurden verschiedene *P. aeruginosa*-Isolate in Mineralwasser nachgewiesen, das zum Anrühren von Formula-Nahrung verwendet wurde.[273] Die Verabreichung von Formula-Nahrung über eine Ernährungssonde ist ein Risikofaktor für die Kolonisation des Gastrointestinaltraktes von Frühgeborenen mit Biofilm-bildenden gramnegativen Infektionserregern[87], weshalb in der KRINKO-Empfehlung[1] von 2007 der Gebrauch von sauberen Einmalhandschuhen (zusätzlich zur Händedesinfektion) beim Manipulieren von Ernährungssonden empfohlen wird.

13.4.2 Besiedlung und Infektion

P. aeruginosa besiedelt bei Frühgeborenen nicht nur den Nasopharynx und den distalen Gastrointestinaltrakt und Windelbereich, sondern v.a. auch die tieferen Atemwege bei Patienten, die intubiert und beatmet sind.[75,419] Insbesondere, wenn sich bei Frühgeborenen mit verlängerter Beatmungsdauer eine bronchopulmonale Dysplasie entwickelt, wird die tracheale Besiedlung durch eine systemische, gegen *P. aeruginosa in vitro* wirksame Antibiotikatherapie nicht beseitigt. Verantwortlich hierfür sind wahrscheinlich die Beeinträchtigung der angeborenen und spezifischen Immunabwehr der Kinder, die Anpassungsfähigkeit des Erregers und seine ausgeprägte Fähigkeit zur Biofilmbildung am Beatmungstubus.[410,420]

Die bei Frühgeborenen nachgewiesenen *P. aeruginosa* stammen in den meisten Fällen aus der Umgebung der Patienten.[421] Bereits besiedelte Patienten stellen ein wichtiges „Reservoir" für eine nosokomiale Transmission dar.[124,422]

In einer Studie von Hu et al. entwickelten acht von 18 beatmeten Frühgeborenen (44 %) mit vorausgegangener *P. aeruginosa*-Besiedlung der tiefen Atemwege eine Beatmungs-assoziierte Pneumonie (VAP) (nach im Mittel 9 ± 3,4 Tagen). Ein niedriges Geburtsgewicht, die Dauer der Beatmung und vorausgegangener Einsatz von Ampicillin oder Cephalosporinen waren unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer *P. aeruginosa*-VAP.[421]

Bei nosokomialen Ausbrüchen auf NICUs lag der Anteil vormals kolonisierter Kinder, die im Verlauf eine *P. aeruginosa*-Infektion entwickeln, im Mittel bei 22 %[410], bei einigen Ausbrüchen jedoch auch deutlich höher. Bei Moolenaar et al. entwickelten von 46 kolonisierten Frühgeborenen 15 (33 %) eine Blutstrominfektion.[416] Beatmete Frühgeborene, bei denen im Trachealsekret *P. aeruginosa* nachgewiesen wurde, hatten ein signifikant erhöhtes Risiko für eine *P. aeruginosa*-BSI im Verlauf (7/38 [18,4 %] versus 8/401 [2,0 %]; RR 9,23; 95 % CI 3,54–24,07). In der Gesamtgruppe der kolonisierten Patienten verstarben 16 Patienten (35 %). Patienten mit BSI durch *P. aeruginosa* zeigten in dieser Fall-Kontroll-Studie ein signifikant höheres Risiko zu versterben (12/15 [80 %] versus 4/31 [12,9 %]; RR 6,2; 95 % CI 2,40–16,01).

13.4.3 Screening

Der Nachweis von *P. aeruginosa* (auch ohne spezielle MRGN-Eigenschaften) ist Bestandteil des nicht-selektiven wöchentlichen Screenings bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen.[2] Bei beatmeten Frühgeborenen sollte im Rahmen des Screenings auch Trachealsekret untersucht werden.

13.4.4 Klinisches Spektrum

P. aeruginosa ist aufgrund der hohen mit dieser Infektion assoziierten Letalität[416] ein wichtiger Erreger der Late-Onset-Sepsis bei Frühgeborenen, obwohl *P. aeruginosa* viel seltener in Blutkulturen nachgewiesen wird als z. B. *Enterobacter spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.* und *Serratia spp.*[234] Insofern sollte bereits der Nachweis von *P. aeruginosa* in der Blutkultur eines Frühgeborenen mit LOS zu erhöhter Wachsamkeit beim Infektionskontrollteam der NICU führen. *P. aeruginosa* ist bei Frühgeborenen einer der am häufigsten bei Beatmungs-assoziierter Pneumonie isolierte gramnegative Infektionserreger.[282,421] Bei Apisarnthanarak et al. war die VAP bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g (42 % *P. aeruginosa*) mit einer signifikant verlängerten Liegedauer (Median: 138 versus 82 Tage) und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (adjustierte Odds Ratio 3,4; 95 %CI 1,2–12,3).[423] Neben der VAP und der BSI kommen auch durch *P. aeruginosa* verursachte Haut- und Weichteil-

infektionen, postoperative Wundinfektionen, gastrointestinale Infektionen, Harnwegsinfektionen, Otitis externa und Konjunktivitiden bei Frühgeborenen vor.[408,409,424]

13.4.5 Probleme der antibiotischen Therapie

Die gezielte Therapie systemischer Infektionen durch sensible *P. aeruginosa* erfolgt z. B. mit Ceftazidim plus Tobramycin oder Amikacin, Piperacillin-Tazobactam plus Tobramycin oder Amikacin oder (bei 2MRGN NeoPäd) mit Meropenem.

Fluorchinolone sind in diesem Lebensalter nicht zugelassen. Sie werden jedoch off-label (im individuellen Heilversuch) bei Infektionen durch MRGN inklusive multiresistente *P. aeruginosa* eingesetzt.[425–428] Bei lebensbedrohlichen Infektionen durch Carbapenem-resistente 4MRGN wird auch bei Frühgeborenen Colistin off-label (im individuellen Heilversuch) intravenös verabreicht.[429–433] Ob die inhalative Behandlung mit Colistin bei Frühgeborenen mit *P. aeruginosa*-VAP einen Vorteil in Bezug auf die Beatmungsdauer und die Überlebensrate bietet, ist ungeklärt.[434]

Bei Crivaro et al. verstarben alle vier Frühgeborenen mit *P. aeruginosa*-Infektion und einem Geburtsgewicht unter 750 g, drei davon nach einer foudroyanten Sepsis innerhalb von 24 Stunden, eines nach elf Tagen Intensivbehandlung der LOS.[411] Zwei dieser Kinder hatten eine Infektion mit einem 4MRGN-*P. aeruginosa*-Isolat.

Ist in einer NICU der Anteil von Frühgeborenen erhöht, die mit 2MRGN NeoPäd kolonisiert sind, steigt der Einsatz von Meropenem, weil bei begründetem Verdacht auf eine LOS sofort empirisch mit Meropenem behandelt wird. Hierdurch steigt der Selektionsdruck für Carbapenem-resistente *P. aeruginosa*.[414,435]

13.5 Serratia marcescens

13.5.1 Charakterisierung des Erregers

Serratia marcescens gehört formal zur Familie der *Enterobacteriaceae* und ist ein wichtiger fakultativ pathogener Erreger opportunistischer, meist nosokomial erworbener Infektionen.

S. marcescens wurde als Erreger von 11 %[384] bzw. 16 %[436] aller gramnegativen BSI von U.S.-amerikanischen NICUs identifiziert.

S. marcescens ist einer der am häufigsten im Kontext nosokomialer Infektionsausbrüche in NICUs genannten gramnegativen Infektionserreger. Völz et al.[263] führten, unter anderem mit Hilfe der „Outbreak Database", eine systematische Analyse von 27 Publikationen mit 34 *Serratia marcescens*-Ausbrüchen auf neonatologischen und pädiatrischen Intensivpflegestationen durch; bei allen hier eingeschlossenen Ausbrüchen wurden molekularbiologische Methoden zur Bestätigung des Ausbruchs eingesetzt. Die große Mehrzahl dieser Ausbrüche wurde in NICUs beobachtet (93 %).

Sarvikivi et al. wiesen auf den Zusammenhang zwischen mehreren konsekutiven Infektionsclustern in einer NICU und Personalmangel hin (understaffing/overcrowding).[437]

13.5.2 Besiedlung und Infektion

Anderson et al. fanden in einer NICU bei *S. marcescens* unter den mit diesem Keim kolonisierten Frühgeborenen die höchste Infektionsrate (1 : 6; 17 %) im Vergleich mit *Enterobacter cloacae* (1 : 41; 2,4 %) oder *Klebsiella pneumoniae* (1 : 27; 3,7 %).[132]

Der Erreger kann auf den nicht desinfizierten Händen des Behandlungsteams und enger Kontaktpersonen überleben, was die nosokomiale Übertragung begünstigt.[438]

Auch in der unbelebten Umgebung bleiben die Serratien bis zu fünf Wochen vermehrungsfähig.[358] Auch bei *S. marcescens* kann kontaminierte Muttermilch im Rahmen von Ausbrüchen als Vektor der nosokomialen Übertragung dienen.[439,440] Kolonisierte Frühgeborene sind ein wichtiges „Reservoir" der nosokomialen Transmission. Umgebungsuntersuchungen und Untersuchungen des Personals ergaben in vielen Ausbruchsanalysen keine positiven Befunde, was bei der Suche nach Ursachen den Blick zurück auf Lücken oder systematische Fehler in der Basishygiene leitet.[263,441]

Assadian et al. wiesen auf die antibiotische Behandlung der Schwangeren als Risikofaktor für eine Besiedlung von Frühgeborenen mit *S. marcescens* hin.[106] Dies wurde von anderen Autoren bestätigt.[396]

Nach Friedman et al. spielt die Krankenhausumgebung eine wichtige Rolle, weil die Prävalenz des Nachweises einer *S. marcescens*-Besiedlung mit der Liegedauer auf der NICU korrelierte.[442] Andere beschrieben die Kolonisation mit diesem Erreger jedoch bereits in den ersten Tagen der Intensivtherapie.[396,440]

Bei Parm et al. war die Vorbehandlung mit Ampicillin ein Risikofaktor für die Besiedlung von Frühgeborenen mit Ampicillin-resistenten *S. marcescens*.[443] Diese Arbeitsgruppe teilt die Serratien den vorwiegend nosokomial (und nicht vertikal von der Mutter) erworbenen Infektionserregern auf der NICU zu.[148,149,443]

13.5.3 Screening

Der Nachweis von *S. marcescens* ist (auch ohne spezielle MR-Eigenschaften des Erregers) Bestandteil des wöchentlichen nicht-selektiven Screenings bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen.[2] Der Nachweis einer Besiedlung von Frühgeborenen mit *S. marcescens* (mit oder ohne MR, mit oder ohne nosokomiale Transmission) erfordert wegen der erhöhten Infektionsrate und der hohen Morbidität und Letalität systemischer *S. marcescens*-Infektionen in dieser Patientengruppe eine erhöhte Wachsamkeit.

13.5.4 Klinisches Spektrum

In der retrospektiven Übersicht von Voelz et al. fanden sich folgende klinische Infektionsentitäten im Kontext von nosokomialen Ausbrüchen: BSI (47 %), Konjunktivitis (26 %), Pneumonie (13 %), Harnwegsinfektionen (8 %), Meningitis, z. T. mit multiplen Hirnabszessen (7 %), und postoperative Wundinfektionen (3 %).[263] Auch Nabelinfektionen[444], Enterokolitiden[440] und intraperitoneale eitrige Infektionen[445] wurden beobachtet.

In einer von Al Jarousha et al. publizierten Fall-Kontroll-Studie wurde in einer NICU *S. marcescens* bei 159 nosokomialen BSI nachgewiesen.[446] Die Letalität der *S. marcescens*-BSI lag in dieser Studie bei 44 %. In multivariater Analyse gesicherte Risikofaktoren für eine *S. marcescens*-BSI waren ein Geburtsgewicht < 1.500 g (OR 1,7, p = 0,026), Frühgeburtlichkeit (OR 2,0; p = 0,002) und mechanische Beatmung (OR 2,3; p = 0,001).

Bizzaro et al. verglichen 25 sporadische Fälle von *S. marcescens*-BSI bei Frühgeborenen mit Kontrollpatienten ohne BSI oder mit *E. coli*-BSI.[447] Die Kinder mit *S. marcescens*-Bakteriämie hatten im Vergleich zu Patienten ohne BSI häufiger einen zentralen Venenkatheter (OR 4,33; 95 % CI 1,41–13,36), einen operativen Eingriff während des stationären Aufenthalts (OR 5,67; 95 % CI 1,81–17,37) und eine erhöhte Mortalität (44 % versus 2 %; OR 38,50; 95 % CI 4,57–324,47). Verglichen mit den Patienten mit *E. coli*-Sepsis hatten die mit *S. marcescens*-BSI einen späteren Beginn der Infektion (Median 33. versus 10. Lebenstag; p < 0,001), eine längere mechanische Beatmung (OR 5,76; 95 % CI 1,80–18,42) und häufiger einen zentralen Venenkatheter zum Zeitpunkt der Infektion (OR 7,77; 95 % CI 2,48–24,31). Im Vergleich mit *E. coli* wurde bei *S. marcescens* eine höhere Rate von ZNS-Beteiligung im Rahmen der Sepsis gefunden (24 % versus 7 %; OR 3,98; 95 % CI 1,09–14,50). Die potenziell fatalen Konsequenzen einer LOS durch *S. marcescens* wurden auch in einer Fallserie von Berger et al. beschrieben.[448] Die Autorin berichtet von fünf Kindern mit *S. marcescens*-Sepsis im Rahmen eines nosokomialen Ausbruchs.[106] Drei von fünf Frühgeborenen entwickelten eine Meningitis mit multiplen Hirnabszessen. Die relativ milden klinischen und laborchemischen Zeichen der Infektion standen dabei in deutlichem Kontrast zu den ausgeprägten Destruktionen des zentralen Nervensystems der Kinder.[448]

13.5.5 Probleme bei der antibiotischen Therapie

Cephalosporine sollten in der Therapie von Infektionen durch *S. marcescens* vermieden werden, weil ein hoher Anteil der Isolate unter der Therapie chromosomal kodierte AmpC-Enzyme aktivieren kann.[396] Carbapeneme, v. a. Meropenem, werden als Mittel der ersten Wahl bei *in vitro* Carbapenem-sensiblen MRGN *S. marcescens* angesehen.[449] Bei Meningitis kann die Kombination von Meropenem mit Fosfomycin[450] von Nutzen sein.[448] Wie bei anderen gramnegativen Erregern[451] konnte auch für *S. marcescens* gezeigt werden, dass Unterschiede in der *In-vitro*-Empfindlichkeit (Antibiogramm) eine Klonalität der Isolate nicht ausschließen; klonal eng verwandte Isolate können *in vitro* unterschiedliche Resistenzprofile aufweisen.[263,438] Das Ausbruchsisolat bei Maragakis et al. war ein 2MRGN NeoPäd-Isolat (sensibel für Amikacin, Fluorchinolone und Carbapeneme), bei einem Patienten mit klonal identischem Erreger kamen im Verlauf des Ausbruchs weitere Resistenzen hinzu.[445] Dies weist auf die Möglichkeit des Austauschs von Resistenzgenen zwischen der gleichen oder verschiedenen gramnegativen Spezies hin, die den Gastrointestinaltrakt der Patienten besiedeln. Van Ogtrop et al. stellten im Rahmen eines Ausbruchs die empirische Therapie der LOS zeitweise von Vancomycin und Ceftazidim auf Vancomycin, Ciprofloxacin und Gentamicin um.[452] Kontrollierte Studien mit ausreichender Fallzahl, die den Nutzen einer solchen Umstellung oder eines Antibiotic Cyclings[453] auf die Prävalenz von *S. marcescens*-Nachweisen bei Frühgeborenen belegen, gibt es bisher nicht. Aufgrund der erhöhten Rate einer Mitbeteiligung des ZNS[449] sollte bei Frühgeborenen mit einer Sepsis durch *S. marcescens* immer auch eine Liquorprobe untersucht und im Verlauf eine Magnetresonanztomographie des ZNS durchgeführt werden. Bei der Auswahl und Dosierung der Antibiotika ist die mögliche oder gesicherte Mitbeteiligung des ZNS zu beachten.

13.6 Escherichia coli

13.6.1 Charakterisierung des Erregers

E. coli gehört zu den *Enterobacteriaceae* und zur normalen Darmflora des Menschen. Apathogene *E. coli* werden bei ansonsten gesunden Säuglingen in Probiotika-Präparaten zur adjuvanten Behandlung der Diarrhoe eingesetzt.[454,455] Wie bei anderen immunsupprimierten Patientengruppen und erwachsenen Intensivpflegepatienten ist *E. coli* auch bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen ein fakultativ pathogener (opportunistischer) Infektionserreger. Zur Eindämmung der nosokomialen Transmission von *E. coli* sind Maßnahmen der Basishygiene zielführend.

13.6.2 Besiedlung und Infektion

Mammina et al. untersuchten prospektiv über 12 Monate die Kolonisation von 210 Frühgeborenen einer NICU mit MRGN, wobei nur solche Isolate mit Resistenz gegen Breitspektrum-Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside und Carbapeneme als „MDRGN“ ausgewiesen wurden.[135] Der Gebrauch von zentralen Venenkathetern und von nasogastralen Ernährungssonden waren unabhängige Risikofaktoren für eine Kolonisation mit mindestens einem MRGN-Isolat bzw. mit ESBL-bildenden gramnegativen Erregern. Die Ernährung der Frühgeborenen mit Muttermilch wirkte sich laut multivariater Analyse protektiv auf die Kolonisation mit MRGN aus (RR = 0,5; 95 % CI 0,4–0,8; p = 0,001). Die Mehrzahl (70 %) der Frühgeborenen, bei denen mindestens einmal MRGN nachgewiesen wurden, blieben bis zur Entlassung positiv. In Bezug auf MR *E. coli* beobachteten die Autoren einen Cluster nosokomialer Transmissionen, der mit einem akut aufgetretenen Personalmangel (overcrowding/understaffing) einherging.[135] *E. coli* kann auch den Nasopharynx und die tieferen Atemwege der Frühgeborenen besiedeln.[441,445,456] Bei Frühgeborenen, die mit MR *E. coli* nasopharyngeal oder in den tiefen Atemwegen besiedelt sind, sollte vom Personal beim offenen Absaugen ein Mund-Nasen-Schutz getragen werden.[396]

13.6.3 Screening

Der Nachweis von MR *E. coli* ist Bestandteil des wöchentlichen Screenings bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen.[2] Am besten geeignet sind hier (peri-) anale

Abstriche. Tschudin-Sutter et al. schlagen zudem ein Screening auf MRGN (inkl. *E. coli*) für Schwangere mit drohender Frühgeburt vor, wenn das Kind aller Voraussicht nach auf die NICU aufgenommen werden muss.[457]

13.6.4 Klinisches Spektrum

Im Rahmen der NEO-KISS-Erfassung (2000–2005; 52 NICU) waren 4,6% aller BSI und 5,3% aller VAP durch *E. coli* verursacht[55]; in der aktuellsten Auswertung (2007–2011; 228 NICU) waren dies 5% und 8%.[399] Daten aus dem GNN zeigen für *E. coli* einen Anteil von 5,9% an allen Erregern der Late-Onset-Sepsis.[234] Viele dieser Infektionen sind mit Gefäßkathetern assoziiert, wobei die Methodik der Surveillancestudien nicht zwischen primären (ZVK) und sekundären (Translokation) *E. coli*-Infektionen unterscheiden kann. Wie andere gramnegative Erreger kann auch *E. coli* bei Frühgeborenen eine Konjunktivitis auslösen.[458] Dabei spielt möglicherweise die konjunktivale Exposition mit diesen Erregern beim Absaugen der oberen Atemwege oder beim offenen Absaugen des Beatmungstubus eine Rolle, wenn die Augen des Kindes dabei nicht abgedeckt werden. Der genaue Anteil von MRGN an den in NEO-KISS und GNN dokumentierten Infektionen ist nicht bekannt.

Andere Autoren berichten auch über Meningitiden, die bei Frühgeborenen durch multiresistente *E. coli* ausgelöst wurden.[459] Bei Moissenet et al. waren im Beobachtungszeitraum 26 von 59 Patienten (44%) einer NICU mit einem genetisch identischen ESBL-bildenden *E. coli* kolonisiert. Das an einer *E. coli*-Meningitis erkrankte Frühgeborene wurde erfolgreich mit Imipenem[(j)], Gentamicin und Ciprofloxacin behandelt. Trotz intensivierter Hygienemaßnahmen mit Isolierung und Forcierung der Händedesinfektion konnte die nosokomiale Transmission dieses Isolates nur durch vorübergehende Schließung der Station unterbrochen werden.

Oteo et al. beschrieben einen Ausbruch, bei dem bei 70% der kolonisierten oder infizierten Neugeborenen (Januar 2009 bis September 2010) ein ESBL-bildendes (CTX-M-14-positives) *E. coli*-Isolat nachgewiesen wurde.[460] Der Indexpatient war zur Herzoperation aus einem auswärtigen Krankenhaus zuverlegt worden. Von den 30 Neugeborenen mit positivem Erregernachweis waren 16 (53%) nur kolonisiert, bei 14 (47%) kam es im Verlauf zu einer Infektion durch das Ausbruchsisolat [BSI n = 6 (43%); Wundinfektion n = 3 (21%); Harnwegsinfektion n = 2 (14%); Pneumonie n = 2 (14%) und Otitis n = 1 (7%)]. Das Ausbruchsisolat war sensibel gegenüber Fluorchinolonen und Carbapenemen (formal: 2MRGN NeoPäd). Eines der Kinder mit *E. coli*-Sepsis verstarb trotz einer adäquaten Therapie mit Meropenem. Der Ausbruch konnte durch ein wöchentliches Screening aller Patienten (Analabstrich), durch Verbesserung der Compliance bei der Basishygiene und durch zusätzliche Barrieremaßnahmen (Kohortierung der positiven Kinder, Kittel und Handschuhpflege) eingedämmt werden.

Bei Tschudin-Sutter et al. (Basel) wurde das ESBL-bildende *E. coli*-Isolat von einer kolonisierten Mutter peripartal auf ihre Zwillinge übertragen.[457] Die Schwangere war wegen einer prämaturen Ruptur der Fruchtblase (PROM) des einen Zwillings stationär mit Tokolyse und mit Amoxicillin-Clavulansäure behandelt worden. Postpartal kam es bei der Mutter zu einer Katheter-assoziierten Harnwegsinfektion. Im Analabstrich blieb die Mutter der beiden Indexpatienten über sieben Monate ESBL-positiv.

Im Rahmen des wöchentlichen Screenings wurden neben den beiden Indexpatienten zwei weitere Frühgeborene mit dem klonal identischen Isolat identifiziert. Bei keinem der Patienten entwickelte sich eine Infektion. Im Rahmen eines Personalscreenings (n = 31) fand sich eine Mitarbeiterin des Behandlungsteams, die mit dem Ausbruchsstamm kolonisiert war. Im Rahmen des Ausbruchsmanagements konnten einige Aspekte der Basishygiene verbessert werden, insbesondere die Verwendung von Einmalhandschuhen zusätzlich zur Händedesinfektion beim Windelwechsel, die Verwendung von Schutzhüllen für rektale Thermometer, die ausschließlich Patienten-bezogene Verwendung von Pflegeprodukten und die Umgebungsdesinfektion.

Bei Parm et al. war die Ampicillin-Vorbehandlung (versus Penicillin G) der Mutter bei PROM (= vorzeitiger Blasensprung) bzw. der Frühgeborenen (bei V.a. EOS) ein signifikanter Risikofaktor für die Kolonisation mit Ampicillin-resistenten *E. coli*, welche auch im Nasopharynx der Patienten nachgewiesen wurden.[149] Die Autoren favorisieren die Hypothese, dass die *E. coli* bei Frühgeborenen – im Unterschied zu *K. pneumoniae, Enterobacter cloacae, Serratia spp.* und *Acinetobacter spp.* – eher von der Mutter stammen. Cordero et al. hatten zuvor bereits in einer retrospektiven Analyse über 17 Jahre auf eine Zunahme von Ampicillin-resistenten *E. coli* bei der EOS hingewiesen, die mit der antibiotischen Therapie bzw. der B-Streptokokken-Prophylaxe der Schwangeren korrelierte.[461] In dieser Studie fand sich eine durch *E. coli* verursachte LOS häufiger im klinischen Kontext der nekrotisierenden Enterokolitis (Translokation?).

Auch bei Duman et al. gab es Hinweise dafür, dass die Vorbehandlung der Mutter gegen Ende der Schwangerschaft, die PROM und die vaginale Geburt mit der Prävalenz ESBL-bildender *E. coli* bei Frühgeborenen korrelierte.[143]

Giuffre et al. (Palermo, Italien) konnten in einer kürzlich publizierten Studie den Nutzen eines wöchentlichen Screenings (Analabstrich) auf die Kolonisation mit 3MRGN *E. coli* bei Patienten einer NICU darstellen.[462] Durch das Screening (und die anschließende Typisierung der Isolate) konnte die nosokomiale Transmission eines CTX-M bildenden 3MRGN-*E. coli*-Isolates (ST131) bei ins-

(j) Bei Meningitis kontraindiziert.

gesamt 15 Frühgeborenen nachgewiesen werden. Keines dieser Kinder zeigte Infektionszeichen. Als Reaktion auf die Ergebnisse des Screenings wurden die besiedelten Patienten kontaktisoliert und kohortiert, die Zahl der Neuaufnahmen wurde vorübergehend begrenzt, das Team wurde geschult, die Umgebungsdesinfektion intensiviert und die Aufbereitung von Medizinprodukten überprüft. Durch diese Interventionen konnte die nosokomiale Transmission des 3MRGN-*E. coli*-Isolates unterbunden werden.

13.6.5 Probleme der antibiotischen Therapie

Hier gelten prinzipiell die gleichen Voraussetzungen wie bei der Behandlung anderer MRGN bei Frühgeborenen.

13.7 Enterobacter spp.

13.7.1 Charakterisierung des Erregers

Enterobacter spp. gehören zur Familie der *Enterobacteriaceae* und zur kommensalen Flora des Gastrointestinaltraktes. Sie sind fakultativ pathogene Krankheitserreger, v. a. bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren. Unter den klinischen Isolaten überwiegt *Enterobacter cloacae*, seltener *E. aerogenes*.

Ein spezielles Problem, das hier nicht näher besprochen wird, ist die Kontamination von aus Pulver angerührter Formula-Nahrung mit *E. (Chronobacter) sakazakii* [(k)] mit nachfolgender Sepsis, Meningitis oder Enterokolitis bei Früh- und Neugeborenen.[463–468]

Wie andere nosokomiale Infektionserreger können auch *Enterobacter spp.* in der unbelebten Umgebung der Patienten[358] und auf nicht desinfizierten Händen des Behandlungsteams überdauern.[469,470]

Kontaminierte Medizinprodukte[471,472], Pflegemittel, Medikamente (sowohl zur oralen, als auch zur intravenösen Applikation)[451,470] und Mischinfusionen[473,474] wurden als Vehikel nosokomialer Übertragungen beschrieben. In diesem Kontext ist dezidiert der unsachgemäße Umgang mit i. v. Medikamenten („Mehrdosis") aus Ampullen zu nennen, die lt. Fachinformation ausschließlich für den einmaligen Patienten-bezogenen Gebrauch zugelassen sind.[386,413,475,476]

Erkranken nahezu zeitgleich mehrere parenteral ernährte Patienten einer NICU an einer Sepsis, ist immer an einen Ausbruch durch kontaminierte Infusionslösung zu denken.[473] Das schwere klinische Krankheitsgeschehen wird dabei nicht ausschließlich durch die Bakteriämie, sondern auch durch Endotoxine verursacht, die *Enterobacter cloacae* und andere Spezies in kontaminierten Infusaten freisetzen.[353,477]

In der multivariaten Analyse von Fok et al. war neben der parenteralen Ernährung über einen zentralen Venenkatheter auch die Katheterisierung der Harnblase ein unabhängiger Risikofaktor für die *Enterobacter*-Sepsis bei Frühgeborenen.[474]

Personelle Unterbesetzung und Überbelegung (understaffing/overcrowding) waren mit nosokomialen Ausbrüchen von *E. cloacae* in NICUs[98,476] und anderen pädiatrischen Intensivpflegestationen assoziiert.[478] Personelle Unterbesetzung oder auch der Einsatz von nicht ausreichend mit den Gegebenheiten und Präventionsstandards vor Ort vertrautem Personal ist in der KRINKO-Empfehlung als signifikanter Risikofaktor für nosokomiale Infektionen ausgewiesen.[1]

13.7.2 Besiedlung und Infektion

Die Transmission von *Enterobacter spp.* von Patient zu Patient kann durch eine gute Basishygiene verhindert werden.[479] Es ist nicht erforderlich, zusätzliche Barrieremaßnahmen bei Frühgeborenen zu implementieren, die mit multisensiblen *Enterobacter spp.* kolonisiert sind.[480] Die Übertragung von MRGN *E cloacae* kann als Indikator für Lücken in einer guten Basishygiene angesehen werden.[132]

Bei Andersen et al. waren MRGN-*Enterobacter cloacae* die am häufigsten isolierten MRGN, aber nur mit wenigen invasiven Infektionen bei den vormals kolonisierten Frühgeborenen assoziiert (Verhältnis zwischen infizierten und kolonisierten Patienten 1 : 41). Hingegen betrug die Infektionsrate bei *E. aerogenes* 1 : 11 (9 %). Parm et al. fanden keinen signifikanten prädiktiven Zusammenhang zwischen der Besiedlung mit *Enterobacter spp.* und der LOS bei Frühgeborenen.[148]

Wie bei anderen MRGN sind kolonisierte Patienten ein wichtiges „Reservoir" für die nosokomiale Transmission, zumal einmal besiedelte Kinder während der gesamten, unter Umständen monatelangen Dauer der stationären Behandlung besiedelt bleiben.[480,481]

Kuboyama et al. untersuchten retrospektiv in der Blutkultur nachgewiesene *E. cloacae*-Isolate von 42 Frühgeborenen mit LOS (1995–1997; Letalität 34 %) und fanden, dass es sich um drei konsekutive Ausbrüche handelte, von denen nur einer durch das Infektionskontroll-Personal als solcher bemerkt wurde.[482] Oteo et al. beschrieben einen Ausbruch auf einer NICU durch ein CTX-M15-positives *Enterobacter cloacae*-Isolat (ESBL-Bildner).[483] Von insgesamt 14 Patienten mit positivem Nachweis kam es bei sechs zu einer Sepsis, an deren Folgen ein Patient verstarb. Die anderen wurden erfolgreich mit Meropenem behandelt. Venezia et al. fanden bei der Analyse eines Ausbruchs durch ein Ceftazidim-resistentes (ESBL-exprimierendes, SHV-5-positives) *K. oxytoca*-Isolat Hinweise auf die Übertragung dieser Plasmid-kodierten Resistenz auf andere *Enterobacteriaceae*, inklusive *Enterobacter spp.*[397] Diese Möglichkeit der Übertragung von Resistenzmechanismen auf pathogene gramnegative Spezies im Gastrointestinaltrakt des besiedelten Patienten ist ein weiteres Argument für die konsequente Umsetzung von Basishygienemaßnahmen bei einer Kolonisation mit MRGN *Enterobacter spp.*

(k) http://www.bfr.bund.de/cm/343/enterobacter_sakazakii_in_saeuglingsnahrung.pdf

13.7.3 Screening

Der Nachweis von MR *Enterobacter spp.* ist Bestandteil des wöchentlichen Screenings bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen. Im nicht-selektiven Screening wird zudem aus individualmedizinischen Gründen (angemessene Therapie im Falle einer Late-Onset-Sepsis; siehe Kapitel 13.7.5) nach *Enterobacter spp.* gesucht.[2] Am besten geeignet sind hier (peri-) anale Abstriche und Rachenabstriche.

13.7.4 Klinisches Spektrum

Dalben et al. beschrieben einen *E. cloacae*-Ausbruch auf einer NICU und analysierten die zu dieser Thematik bis 2008 publizierte Literatur (16 Publikationen).[476] Der Ausbruch betraf sechs Frühgeborene mit dem klinischen Bild einer Late-Onset-Sepsis. Obwohl das Ausbruchsisolat lediglich gegen Ampicillin und Cephalosporine der Gruppe I und II resistent war, starben vier von sechs Frühgeborenen an den unmittelbaren Folgen der Infektion. Ursache waren wahrscheinlich Hygienefehler bei der Zubereitung von i. v. Medikamenten vor dem Hintergrund einer Überbelegung der NICU. Die Letalität der *Enterobacter*-Sepsis bei FG in den Ausbruchsstudien wurde zwischen 13 % und 63 % angegeben. Bei Shi et al. wurde ein MRGN-*Enterobacter*-Isolat auch im Liquor eines Patienten mit LOS nachgewiesen.[470] In den aktuellen Auswertungen der NEO-KISS-Erhebung (2007 – 2011) entfallen auf *Enterobacter spp.* 4 % der Sepsisepisoden, 7 % der nosokomialen Pneumonien und 10 % der nekrotisierenden Enterokolitiden.[399]

13.7.5 Probleme der antibiotischen Therapie

Die Vorbehandlung mit Ampicillin erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Ampicillin-Resistenz bei *E. cloacae*.[149] Eine Monotherapie von Infektionen durch *Enterobacter spp.* mit Cephalosporinen kann die Expression chromosomal kodierter AmpC-Betalaktamasen induzieren; hierdurch kann ein sekundäres Therapieversagen bei einem primär *in vitro* sensiblen Isolat auftreten. Insofern sollten Frühgeborene mit *Enterobacter*-Sepsis nicht mit einer Cephalosporin-Monotherapie behandelt werden. Der vermehrte Einsatz von Cephalosporinen der 3. Generation kann zur Selektion von Isolaten beitragen, deren Resistenzmechanismus nicht über AmpC, sondern über ESBL auf mobilen genetischen Elementen (Plasmiden) kodiert ist.[484] Bei der Behandlung von systemischen Infektionen durch MRGN *Enterobacter spp.* gelten ansonsten die gleichen Prinzipien und Limitationen wie bei anderen MRGN.

13.8 Acinetobacter spp.

13.8.1 Charakterisierung des Erregers

Die im Genus *Acinetobacter* zusammengefassten Erreger sind gramnegative, strikt aerobe kokkoide Stäbchenbakterien und gehören zur Gruppe der sogenannten „Non-Fermenter“ (Simon & Seifert DGPI Handbuch 6. Auflage 2013, Thieme Verlag). *Acinetobacter*-Spezies kommen natürlicherweise im Erdboden und im nicht aufbereiteten Wasser vor. *Acinetobacter spp.* besiedeln häufiger als andere gramnegative Erreger die Haut und die Schleimhäute von Gesunden.[485] In den letzten Jahren wurden mit molekularbiologischen Methoden zahlreiche „neue“ *Acinetobacter spp.* identifiziert und mit eigenen Namen versehen.[486] Unter diesen kommen nach Häufigkeit und klinischer Bedeutung den zur sogenannten *A. baumannii*-Gruppe zusammengefassten Spezies *A. baumannii*, *A. nosocomialis* und *A. pittii* die größte Bedeutung zu. *A. junii*, *A. lwoffii*, *A. radioresistens* und andere *Acinetobacter spp.* werden dagegen sehr viel seltener überwiegend als Kommensalen auf Haut und Schleimhäuten sowie als Erreger Gefäßkatheter-assoziierter Bakteriämien gefunden.

A. baumannii ist ein klassischer „Hospitalkeim“, für den kein natürliches Habitat in der Umwelt bekannt ist.[487] *A. baumannii* und die anderen Spezies der *A. baumannii*-Gruppe sind Erreger nosokomialer Infektionen bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren wie Intensivtherapie, Einsatz von invasiver Beatmung, Tracheostomata, Gefäß- oder Harnwegskathetern, extreme Frühgeburtlichkeit oder Immunsuppression.

Ausgedehnte Traumata, Verbrennungen und operative Eingriffe (vor allem am Gastrointestinaltrakt) sowie die Vorbehandlung mit Breitspektrum-Antibiotika prädisponieren ebenfalls zu Infektionen mit *A. baumannii*.[488]

Alle *Acinetobacter spp.* und insbesondere *A. baumannii* zeigen eine erhebliche Tenazität gegenüber wachstumshemmenden Umweltfaktoren, sind unempfindlich gegenüber Trocknungsschäden[489] und können – ähnlich wie *S. aureus* – auf nicht desinfizierten Oberflächen und kontaminierten Medizinprodukten sowie in kontaminierten Abflüssen (Siphons) mehrere Monate überleben.[358] Dies unterstreicht zum einen die Bedeutung der Flächendesinfektion in Hochrisikobereichen der Patientenversorgung[490–493] mit wirksamen Desinfektionsmitteln in ausreichender Konzentration.[494] Zum anderen bestätigt es die unbedingte Notwendigkeit einer sachgerechten Aufbereitung aller Medizinprodukte, die bei unterschiedlichen Patienten konsekutiv zum Einsatz kommen.[495,496] Auch in Pflegeprodukten mit Zusatz von Chlorhexidin wurden vermehrungsfähige *Acinetobacter spp.* gefunden.[497]

13.8.2 Besiedlung und Infektion

Das Hauptreservoir nosokomialer Transmissionen von *A. baumannii* sind in den Atemwegen oder gastrointestinal kolonisierte Patienten. Beim Behandlungsteam wurde nach Kontakt mit kolonisierten Patienten häufig *Acinetobacter spp.* auf den Händen gefunden, wenn diese nicht desinfiziert wurden.[384,498] Bei Frühgeborenen, die mit *Acinetobacter spp.* nasopharyngeal oder in den tiefen Atemwegen[419] besiedelt sind, ist der zusätzliche Einsatz eines Mund-Nasen-Schutzes bei engem Kontakt oder beim Absaugen zu empfehlen.[499]

Bei beatmeten Frühgeborenen, die mit MRGN oder MRE tracheal kolonisiert sind, sollte bevorzugt ein geschlossenes Absaugsystem eingesetzt werden, um die Umgebungskontamination während des Absaugens zu reduzieren.

Simmonds et al. beschrieben 2009 den ersten Ausbruch (mit PFGE-Typisierung) von Infektionen durch ein 4MRGN-*A. baumannii*-Isolat in einer NICU in den USA.[500] Der Indexpatient war ein bei Symptombeginn sieben Tage altes ELBW-Frühgeborenes von 24 Schwangerschaftswochen mit Late-Onset-Sepsis. Bei weiteren sechs Patienten der gleichen NICU wurde das Ausbruchsisolat nachgewiesen. Alle wurden im gleichen Raum behandelt wie der Indexpatient. Drei Kinder verstarben im Kontext der LOS. Die Autoren beobachteten invasive Infektionen ausschließlich bei den sehr unreifen Frühgeborenen (GA < 27 SSW, Gewicht unter 750 g) und schlussfolgern, dass die noch sehr unreife Hautbarriere dieser Kinder das Risiko invasiver Infektionen durch *A. baumannii* erhöht.

Touati et al. beschrieben einen Ausbruch von nosokomialen Pneumonien bei Patienten einer NICU/PICU (Mai 2006 bis Februar 2007), die durch 4MRGN *A. baumannii* hervorgerufen wurden.[501] Der Indexpatient dieses Ausbruchs wurde aus der kinderchirurgischen Abteilung des gleichen Krankenhauses übernommen. Unter den Patienten mit Infektion hatten 48 % ein Geburtsgewicht unter 1.500 g und 68 % waren Frühgeborene. Das mittlere Lebensalter bei Beginn der Symptomatik lag bei 6,9 Tagen (1–17 Tage). Von den 31 Frühgeborenen mit einer solchen Infektion verstarben zehn (32 %). Eine erweiterte Umgebungsuntersuchung ergab eine Kontamination der raumlufttechnischen Anlage (RLT) mit dem Ausbruchsisolat. Erst nach Schließung und Dekontamination der gesamten Einheit inklusive der RLT konnte der Ausbruch beendet werden.

Von Dolinger et al. untersuchten einen MRGN-Ausbruch durch *A. baumannii* in einer brasilianischen NICU.[502] Elf Frühgeborene mit Infektion wurden in einer Fall-Kontroll-Studie mit 22 Frühgeborenen ohne Infektion (während des gleichen Beobachtungszeitraumes) verglichen. Von den elf infizierten Kindern starben drei (27 %).

Die Vorbehandlung mit Carbapenemen und eine invasive Beatmung waren unabhängige Risikofaktoren für eine Infektion durch das MRGN-Ausbruchsisolat. In der Fall-Kontroll-Studie von Thatrimontrichai et al.[503] zu einem 4MRGN auf einer NICU einer Universitätsklinik in Thailand verglichen die Autoren drei Gruppen: Patienten mit 4MRGN-*A. baumannii*-BSI (Gruppe I; n = 14), Patienten mit einer BSI durch Carbapenem-sensible *A. baumannii* (Gruppe II; n = 38) und Patienten ohne Infektion (Gruppe III; n = 44). In der multivariaten Analyse hatten die Patienten in Gruppe I signifikant häufiger einen Nabelarterienkatheter und hatten zuvor häufiger Cefoperazon/Sulbactam erhalten. Die Patienten in Gruppe II waren häufiger mit Ceftazidim und einem Aminoglykosid vorbehandelt worden. Die Mortalität war in Gruppe I signifikant erhöht (gegenüber Gruppe II; 43 % vs. 13 %; OR 5,0; p = 0,02).

Das et al. fanden bei NICU-Patienten, die mit *Acinetobacter spp.* im Darm kolonisiert werden, im Verlauf *Acinetobacter spp.* als Erreger der Late-Onset-Sepsis.[504]

13.8.3 Acinetobacter und Screening

Der Nachweis von *Acinetobacter spp.* ist Bestandteil des wöchentlichen Screenings bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen.[2] Am besten geeignet sind hier nasopharyngeale Abstriche, Trachealsekret bei beatmeten Kindern und perianale Abstriche. Aufgrund ihrer hohen Tenazität gegenüber Umweltfaktoren, der Häufigkeit von nosokomialen Infektionsausbrüchen und dem Risiko der Selektion/des Neuauftretens von 3- oder 4MRGN *Acinetobacter spp.*, erfordert der Nachweis dieser Erreger im Screening bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen eine erhöhte Wachsamkeit.

13.8.4 Klinisches Spektrum

A. baumannii-Infektionen unterscheiden sich klinisch nicht prinzipiell von anderen nosokomialen Infektionen und manifestieren sich als beatmungsassoziierte Pneumonie (VAP), Blutstrominfektion (Bakteriämie, Sepsis), Haut- und Weichgewebsinfektionen, postoperative Wundinfektion, Katheter-assoziierte Harnwegsinfektion, Osteomyelitis oder Meningitis (häufig nach neurochirurgischen Eingriffen oder assoziiert mit einem VP-Shunt). Bei Frühgeborenen sind invasive Infektionen häufiger von einer Meningitis begleitet (zweithäufigste Manifestation bei Ausbrüchen nach Blutstrominfektionen). Wie bei *S. marcescens* sollte bei Frühgeborenen mit invasiver Infektion durch *A. baumannii* und andere *Acinetobacter spp.* immer auch eine diagnostische Liquorpunktion durchgeführt werden.

Die mittlere Letalität von systemischen Infektionen durch *Acinetobacter spp.* bei Kindern wird mit 14 % angegeben[488] und ist wahrscheinlich deutlich höher, wenn die empirische Initialtherapie nicht zum Antibiogramm des in der Blutkultur gefundenen Isolates passt[403,429].

13.8.5 Probleme bei der antibiotischen Therapie

Acinetobacter spp. beherbergen von Natur aus eine Reihe von Resistenzmechanismen (z. B. Betalaktamasen) und können Resistenzgene durch den Austausch mobiler genetischer Information (auf Plasmiden und Transposons) voneinander und von anderen gramnegativen Spezies erwerben.[487] Dies verleiht den entsprechenden Isolaten unter einem Selektionsdruck durch bestimmte Antibiotika einen Überlebensvorteil.[505]

Verschiedene *Acinetobacter*-Isolate des gleichen Genotyps können *in vitro* sehr unterschiedliche Resistenzprofile aufweisen.[501]

Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Infektionen durch *Acinetobacter spp.* sind Carbapeneme (Meropenem oder Imipenem/Cilastatin, letzteres nicht bei Infektionen des zentralen Nervensystems).

Der Betalaktamase-Inhibitor Sulbactam besitzt eine intrinsische Aktivität gegen viele multiresistente *Acinetobacter*-Isolate.[506] Klinische Erfahrungen beim Einsatz zur Monotherapie schwerer Infektionen sind jedoch begrenzt, vor allem aber steht keine zuverlässige Methode zur Testung der Sulbactam-Empfindlichkeit zur Verfügung, sein Einsatz ist daher insgesamt kritisch zu sehen (Simon & Seifert DGPI Handbuch 6. Auflage 2013, Thieme Verlag).

Aminoglykoside (v. a. Amikacin) werden gezielt nach Antibiogramm als Kombinationspartner eingesetzt.

In Einzelfällen wurde die Kombination mit Rifampicin als synergistisch wirksam beschrieben. Resistenzentwicklung unter Therapie ist möglich, weshalb neben der klinischen und laborchemischen Verlaufsbeobachtung mikrobiologische Verlaufskontrollen empfohlen werden. Mit *Acinetobacter spp.* kolonisierte Katheter sollten zeitnah entfernt werden. Bei lebensbedrohlichen Infektionen durch Carbapenem-resistente 4MRGN wird auch bei Frühgeborenen Colistin off-label (im individuellen Heilversuch) intravenös verabreicht.[429–433] McGrath et al. beschreiben die erfolgreiche Therapie einer VAP mit Colistin (i. v.) und Rifampicin bei einem Frühgeborenen, das mit einem 4MRGN *A. baumannii* infiziert war.[271] Ob die inhalative Behandlung mit Colistin[507] bei Frühgeborenen mit *Acinetobacter baumannii*-VAP einen Vorteil in Bezug auf die Beatmungsdauer und die Überlebensrate bietet, ist eine ungelöste Frage.[434]

14. Ergänzende methodische Hinweise zum Screening

Bei der Verarbeitung der Screening-Materialien (siehe hierzu ergänzende Empfehlung der KRINKO im *Epidemiologischen Bulletin* 42/2013) ist in diesem klinischen Kontext eine Kombination verschiedener Methoden sinnvoll, da einige dieser Erreger ausschließlich mit Selektivmedien nicht zuverlässig oder gar nicht erfasst werden:

- Kultivierung auf standardisierten **Selektivmedien** zur zeitnahen Detektion von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (MRSA, VRE; MRGN); hierzu geeignet sind Proben aus (peri-)analen Abstrichen (MRGN, VRE), Rachenabstrichen (MRGN, MRSA) und Abstrichen der Nasenvorhöfe (MRSA), ggf. auch Trachealsekret und Wundabstriche. Der Einsatz von Selektivmedien (z. B. MRSA-Chromagar, ESBL-Chromagar, Carbapenemase-Chromagar, Cetremid-Agar, Baird-Parker-Agar) beschleunigt die Detektion von MRE.
- Nicht-selektives Screening: Erreger, nach denen im nicht-selektiven Screening neben anderen schnell wachsenden Bakterien gesucht wird, sind kolonisierende Isolate von *S. marcescens*, *P. aeruginosa* und *Enterobacter spp.*, jeweils ohne spezielle Resistenzen und Multiresistenzen. Hierbei erfolgt die primäre Kultur aus Rachenabstrichen und ggf. Trachealsekret (bei intubierten Patienten) auf wenig selektiven oder Optimalnährmedien, auf denen die meisten aerob kultivierbaren Bakterien wachsen. Nicht-selektive Nährmedien werden in der Mikrobiologie seit vielen Jahren zur Infektionsdiagnostik eingesetzt. Typische Ansätze bestehen aus einem bluthaltigen Optimalnährmedium (z. B. Columbia-Blutagar) und einem selektiven Medium für gramnegative Stäbchen (z. B. MacConkey-Agar, Endo-Agar).

Zur methodischen Orientierung wird auf die MiQ 13a und b (Infektionen des Mundes und der oberen Atemwege) aus dem Jahr 2010[508] sowie die MiQ 24 (Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose) aus dem Jahr 2006[509] verwiesen. Vorteile des nicht-selektiven Screenings sind die Möglichkeit zum Nachweis von schnell wachsenden Erregern unabhängig von ihrem Resistenzprofil sowie die Möglichkeit, auch unerwartete Erreger nachzuweisen, insofern sie kultivierbar sind.

Der Einsatz eines Flüssignährmediums erhöht wahrscheinlich die Sensitivität beider Screeningstrategien.[510] Ob ein nicht-selektives Screening auf *Serratia marcescens* oder *Pseudomonas aeruginosa* aus Analabstrichen sinnvoll ist, kann anhand der bisher vorliegenden Informationen nicht entschieden werden.

Der Nachweis von MRSA mittels PCR-basierter Verfahren hat im Screening auf NICUs als Schnelltest nur eine geringe Bedeutung. Im Routinescreening ist der PCR-Nachweis nicht sinnvoll. Lediglich bei einem MRSA-Ausbruch oder im Einzelfall bei Übernahme von Patienten aus einer anderen NICU/Intensivpflege-Abteilung kann eine PCR-Untersuchung zusätzlich zur Kultur sinnvoll sein, wenn möglichst innerhalb weniger Stunden geklärt werden muss, ob es zu einer Übertragung gekommen ist oder ob ein neu aufgenommenes Kind mit MRSA besiedelt ist. Auch beim unmittelbar postnatalen Screening der Kinder MRSA-positiver Schwangerer ist die Kultur von Abstrichproben auf chromogenem Selektivagar ausreichend.

15. Empfindlichkeitstestung

Die im mikrobiologischen Screening isolierten bakteriellen Erreger sollten auf ihre *In-vitro*-Empfindlichkeit gegen die in der Neonatologie häufig verwendeten Antibiotika getestet werden. Aufgrund der in Deutschland verwendeten Antibiotika-Dosierungen ist die Resistenztestung nach den EUCAST-Kriterien zu bevorzugen[511], allerdings benutzen einige Labors auch andere Referenzsysteme.

In diesem Kontext spielt auch die Empfindlichkeit gramnegativer Isolate gegenüber Aminoglykosiden eine wichtige Rolle, weil diese in einigen NICUs sowohl in der empirischen (kalkulierten) als auch in der gezielten Therapie häufig eingesetzt werden und bei der empirischen Behandlung systemischer Infektionen durch ein 2MRGN NeoPäd-Isolat (vormals z. B. „ESBL-Bildner“) möglicherweise das einzig wirksame Antibiotikum der initialen Kombinationstherapie darstellen[(l)]. Bei *In-vitro*-Resistenz gegen Gentamicin und Tobramycin sollte auch die Empfindlichkeit gegen Amikacin getestet werden.

Zur korrekten Klassifizierung von MRGN und ggf. im Hinblick auf eine gezielte Reservetherapie sollten gramnegative Isolate von Früh- und Neugeborenen auch auf ihre *In-vitro*-Empfindlichkeit gegen Ciprofloxacin untersucht werden. Die Testung von Reserveantibiotika ist für 3MRGN und für 4MRGN obligat; hier sind unter anderen Fosfomycin und Colistin von Interesse.

(l) Eine Monotherapie mit einem Aminoglykosid ist keine angemessene Therapie von Infektionen durch MRGN Infektionserreger.

16. Zu den Kosten des mikrobiologischen Kolonisationsscreenings

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. Von den zuständigen mikrobiologischen Laboratorien sollte die Cryoasservierung relevanter Erreger für einen Zeitraum von sechs Monaten als GOÄ-Ziffer ausgewiesen werden können.

17. Aufruf zur wissenschaftlichen Evaluation

Zu dem hier behandelten Thema sind außerhalb von Ausbruchsanalysen bislang nur sehr wenige prospektive Studien verfügbar. Daher ist es für die beteiligten Fachgesellschaften und für die in diesem Bereich aktive Forschungsgruppen und -netzwerke ein dringendes Anliegen, die unmittelbaren Auswirkungen der Umsetzung dieser Empfehlung zur praktischen Umsetzung des mikrobiologischen Screenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen systematisch zu evaluieren.

Dies ist aufgrund der hierfür erforderlichen Patientenzahl nur in einem multizentrischen Ansatz möglich. Die zuständige interdisziplinäre Arbeitsgruppe und die KRINKO selbst befürworten ausdrücklich die Planung und Durchführung solcher für die klinische Praxis besonders wichtiger Untersuchungen und deren Einbettung in prospektive wissenschaftliche Förderprogramme, die eine angemessene Durchführung der Studien und Bearbeitung der gewonnenen Daten ermöglichen.

Relevante Zielgrößen können dabei zum Beispiel sein:

- der Anteil der mit bestimmten Erregerspezies kolonisierten Frühgeborenen;
- die zeitliche Dynamik der postnatalen Besiedlung;
- das Vorkommen von Clustern besiedelter Patienten (ohne Infektionen);
- die Auswirkungen spezieller krankenhaushygienischer Interventionen auf die Dynamik der nosokomialen Transmission bestimmter Erreger;
- der Anteil der Frühgeborenen, die im Verlauf eine nosokomiale Infektion entwickeln, die durch die im Kolonisationsscreening identifizierten Erreger verursacht wird;
- der klinische Verlauf dieser Infektionen und das Ansprechen auf die antibiotische Therapie;
- das Vorkommen von Infektionsausbrüchen;
- klinische, anamnestische[512], immunologische und genetische Risikofaktoren bei den Frühgeborenen, die vormals besiedelt waren und im Verlauf eine Infektion mit dem gleichen Erreger entwickeln (im Vergleich zu einer besiedelten Kontrollgruppe ohne ein solches Ereignis);
- der Einfluss der Ernährung (Muttermilch vs. Formula-Nahrung) und des Einsatzes von Probiotika und Laktoferrin auf die Besiedlung mit bestimmten Erregern;
- der prinzipielle Nutzen und der Erfolg unterschiedlicher Strategien der MRSA-Dekolonisationsbehandlung bei Frühgeborenen;
- der Einfluss einer gezielten und rationalen Antibiotikastrategie (Antibiotic Stewardship) auf das Vorkommen der Besiedlung und Infektion mit multiresistenten Infektionserregern;
- der Einfluss von baulichen Verhältnissen, Personalausstattung, Ausbildung des Personals, Schulung des Personals und Größe der Institution auf nosokomiale Infektionsraten.

Von zentraler Bedeutung ist die Frage, 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.

Nur mit Hilfe multizentrischer, gut konzipierter Studien wird es in Zukunft möglich sein, diese Frage auf der Grundlage einer höhergradigen wissenschaftlicher Evidenz zu beantworten.

18. Literatur

1. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Insitut. Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007;50:1265-1303
2. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. 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 2012:13-15
3. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. N Engl J Med 2008;358:1700-1711
4. van der Zwet WC, Kaiser AM, van Elburg RM, et al. Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. J Hosp Infect 2005;61:300-311
5. Gastmeier P, Geffers C, Schwab F, et al. Development of a surveillance system for nosocomial infections: the component for neonatal intensive care units in Germany. J Hosp Infect 2004;57:126-131
6. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. N Engl J Med 2002;347:240-247
7. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2002;110:285-291
8. Aziz K, McMillan DD, Andrews W, et al. Variations in rates of nosocomial infection among Canadian neonatal intensive care units may be practice-related. BMC Pediatr 2005;5:22
9. Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM, et al. Mortality following blood culture in premature infants: increased with Gram-negative bacteremia and candidemia, but not Gram-positive bacteremia. J Perinatol 2004;24:175-180
10. Holmes A, Dore CJ, Saraswatula A, et al. Risk factors and recommendations for rate stratification for surveillance of neonatal healthcare-associated bloodstream infection. J Hosp Infect 2008;68:66-72
11. Faust K, Goepel W, Herting E, Haertel C. Sepsis bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht - Epidemiologie, Risikofaktoren und Präventionsstrategien. Chemotherapie Journal 2011;20:1-8
12. Auriti C, Ronchetti MP, Pezzotti P, et al. Determinants of nosocomial infection in 6 neonatal intensive care units: an Italian multicenter prospective cohort study. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:926-933
13. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. Semin Perinatol 2003;27:293-301
14. Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. Am J Infect Control 2007;35:177-182
15. Bartels DB, Schwab F, Geffers C, Poets CF, Gastmeier P. Nosocomial infection in small for gestational age newborns with birth weight <1500 g: a multicentre analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:F449-453
16. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants from Singleton and Multiple-Gestation Births. J Pediatr 2013; 162:1120-1124
17. Westby Wold SH, Sommerfelt K, Reigstad H, et al. Neonatal mortality and morbidity in extremely preterm small for gestational age infants: a population based study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F363-367
18. Barker DP, Rutter N. Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995;72:F47-48
19. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. Clin Microbiol Rev 2004;17:638-680, table of contents
20. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. Nature reviews Immunology 2007;7:379-390
21. Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants. Br J Haematol 2000;110:18-28
22. Levy O, Martin S, Eichenwald E, et al. Impaired innate immunity in the newborn: newborn neutrophils are deficient in bactericidal/permeability-increasing protein. Pediatrics 1999;104:1327-1333
23. Förster-Waldl E, Sadeghi K, Tamandl D, et al. Monocyte toll-like receptor 4 expression and LPS-induced cytokine production increase during gestational aging. Pediatr Res 2005;58:121-124
24. Sadeghi K, Berger A, Langgartner M, et al. Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling. J Infect Dis 2007;195:296-302
25. Orlikowsky TW, Spring B, Dannecker GE, et al. Expression and regulation of B7 family molecules on macrophages (MPhi) in preterm and term neonatal cord blood and peripheral blood of adults. Cytometry B Clin Cytom 2003;53:40-47
26. Kenzel S, Henneke P. The innate immune system and its relevance to neonatal sepsis. Current opinion in infectious diseases 2006;19:264-270
27. Mancuso G, Midiri A, Beninati C, et al. Dual role of TLR2 and myeloid differentiation factor 88 in a mouse model of invasive group B streptococcal disease. Journal of immunology 2004;172:6324-6329
28. Wagner CL, Taylor SN, Johnson D. Host factors in amniotic fluid and breast milk that contribute to gut maturation. Clin Rev Allergy Immunol 2008;34:191-204
29. Sherman MP. New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention. Clin Perinatol 2010;37:565-579
30. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. J Pediatr 2010;156:562-567
31. Dvorak B. Milk epidermal growth factor and gut protection. J Pediatr 2010;156:S31-35
32. van den Berg JP, Westerbeek EA, Berbers GA, et al. Transplacental transport of IgG antibodies specific for pertussis, diphtheria, tetanus, haemophilus influenzae type b, and Neisseria meningitidis serogroup C is lower in preterm compared with term infants. Pediatr Infect Dis J 2010;29:801-805
33. Afrazi A, Sodhi CP, Richardson W, et al. New insights into the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors and beyond. Pediatr Res 2011;69:183-188
34. Genzel-Boroviczeny O, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI), unter Beteiligung der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKiC). Leitlinie zur nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) AWMF-Leitlinienregister Nr.24/009. Monatsschr Kinderheilkd 2011;159:968-976
35. Emami CN, Petrosyan M, Giuliani S, et al. Role of the host defense system and intestinal microbial flora in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Surg Infect (Larchmt) 2009;10:407-417
36. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). Pediatr Res 2008;63:117-123
37. Morowitz MJ, Poroyko V, Caplan M, Alverdy J, Liu DC. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Pediatrics 2010;125:777-785
38. Fernandes PC, Dolinger EJ, Abdallah VO, et al. Late onset sepsis and intestinal bacterial colonization in very low birth weight infants receiving long-term parenteral nutrition. Rev Soc Bras Med Trop 2011;44:447-450
39. Faro J, Katz A, Berens P, Ross PJ. Premature termination of nursing secondary to Serratia marcescens breast pump contamination. Obstet Gynecol 2011;117:485-486
40. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. Neonatology 2010;97:93-99
41. Mihatsch W, Pohlandt F. Should probiotics already be recommended as standard clinical care for preterm infants with birth weights below 1,500 g?. Klin Padiatr 2010;222:282-283
42. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. Pediatrics 2008;122:693-700
43. Liong MT. Safety of probiotics: translocation and infection. Nutr Rev 2008;66:192-202
44. Manzoni P, Tarnow-Mordi W, Franco C, et al. Clinical use of lactoferrin in preterm neonates: an update. Minerva Pediatr 2010;62:101-104
45. Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD007137
46. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. JAMA 2009;302:1421-1428
47. Westerbeek EA, van den Berg JP, Lafeber HN, et al. Neutral and acidic oligosaccharides in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr 2010;91:679-686
48. Bersani I, Speer CP. Nosocomial sepsis in neonatal intensive care: inevitable or preventable? Z Geburtshilfe Neonatol 2012;216:186-190

49. Mshvildadze M, Neu J. The infant intestinal microbiome: friend or foe? Early Hum Dev 2010;86 Suppl 1:67-71
50. Mshvildadze M, Neu J, Shuster J, et al. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. J Pediatr 2010;156:20-25
51. Smith A, Saiman L, Zhou J, et al. 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 2010;29:831-835
52. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. Nat Rev Immunol 2007;7:379-390
53. Cohen B, Saiman L, Cimiotti J, Larson E. Factors associated with hand hygiene practices in two neonatal intensive care units. Pediatr Infect Dis J 2003;22:494-499
54. Brotschi B, Baenziger O, Frey B, Bucher HU, Ersch J. Early enteral feeding in conservatively managed stage II necrotizing enterocolitis is associated with a reduced risk of catheter-related sepsis. J Perinat Med 2009;37:701-705
55. Geffers C, Baerwolff S, Schwab F, Gastmeier P. Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. J Hosp Infect 2008;68:214-221
56. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Matched case-control analysis of polymicrobial bloodstream infection in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:914-920
57. Lorch SA, Baiocchi M, Ahlberg CE, Small DS. The differential impact of delivery hospital on the outcomes of premature infants. Pediatrics 2012;130:270-278
58. Isayama T, Lee SK, Mori R, et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. Pediatrics 2012;130:e957-965
59. Mahieu LM, Buitenweg N, Beutels P, De Dooy JJ. Additional hospital stay and charges due to hospital-acquired infections in a neonatal intensive care unit. J Hosp Infect 2001;47:223-229
60. Mahieu LM, De Dooy JJ, De Muynck AO, et al. Microbiology and risk factors for catheter exit-site and -hub colonization in neonatal intensive care unit patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:357-362
61. Mahieu LM, De Dooy JJ, Lenaerts AE, Ieven MM, De Muynck AO. Catheter manipulations and the risk of catheter-associated bloodstream infection in neonatal intensive care unit patients. J Hosp Infect 2001;48:20-26
62. Maas A, Flament P, Pardou A, et al. Central venous catheter-related bacteraemia in critically ill neonates: risk factors and impact of a prevention programme. J Hosp Infect 1998;40:211-224
63. Karlowicz MG, Furigay PJ, Croitoru DP, Buescher ES. Central venous catheter removal versus in situ treatment in neonates with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Pediatr Infect Dis J 2002;21:22-27
64. Brodie SB, Sands KE, Gray JE, et al. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. Pediatr Infect Dis J 2000;19:56-65
65. Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, et al. Use of central venous catheter and peripheral venous catheter as risk factors for nosocomial bloodstream infection in very-low-birth-weight infants. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:395-401
66. Smith PB, Benjamin DK, Jr., Cotten CM, et al. Is an increased dwell time of a peripherally inserted catheter associated with an increased risk of bloodstream infection in infants? Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:749-753
67. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, et al. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. N Engl J Med 1990;323:301-308
68. Mahieu LM, De Muynck AO, Ieven MM, et al. Risk factors for central vascular catheter-associated bloodstream infections among patients in a neonatal intensive care unit. J Hosp Infect 2001;48:108-116
69. Cimiotti JP, Haas J, Saiman L, Larson EL. Impact of staffing on bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:832-836
70. Samanta S, Farrer K, Breathnach A, Heath PT. Risk factors for late onset gram-negative infections: a case-control study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96:F15-18
71. Hartel C, Haase B, Browning-Carmo K, et al. Does the enteral feeding advancement affect short-term outcomes in very low birth weight infants? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48:464-470
72. Avila-Figueroa C, Goldmann DA, Richardson DK, et al. Intravenous lipid emulsions are the major determinant of coagulase-negative staphylococcal bacteremia in very low birth weight newborns. Pediatr Infect Dis J 1998;17:10-17
73. Matlow AG, Kitai I, Kirpalani H, et al. A randomized trial of 72- versus 24-hour intravenous tubing set changes in newborns receiving lipid therapy. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:487-493
74. Fox M, Molesky M, Van Aerde JE, Muttitt S. Changing parenteral nutrition administration sets every 24 h versus every 48 h in newborn infants. Can J Gastroenterol 1999;13:147-151
75. Cordero L, Ayers LW, Miller RR, Seguin JH, Coley BD. Surveillance of ventilator-associated pneumonia in very-low-birth-weight infants. Am J Infect Control 2002;30:32-39
76. Zar HJ, Cotton MF. Nosocomial pneumonia in pediatric patients: practical problems and rational solutions. Paediatr Drugs 2002;4:73-83
77. Feja KN, Wu F, Roberts K, et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. J Pediatr 2005;147:156-161
78. Cordero L, Sananes M, Coley B, et al. Ventilator-associated pneumonia in very low-birth-weight infants at the time of nosocomial bloodstream infection and during airway colonization with Pseudomonas aeruginosa. Am J Infect Control 2000;28:333-339
79. Yalaz M, Altun-Koroglu O, Ulusoy B, et al. Evaluation of device-associated infections in a neonatal intensive care unit. Turk J Pediatr 2012;54:128-135
80. Simon A, Tutdebi E, Gortner L. Beatmungsassoziierte Pneumonie bei Kindern. Monatsschr Kinderheilkd 2011;159:224-232
81. Payne NR, Barry J, Berg W, et al. Sustained reduction in neonatal nosocomial infections through quality improvement efforts. Pediatrics 2012;129:e165-173
82. Bauer S, Eliakim A, Pomeranz A, et al. Urinary tract infection in very low birth weight preterm infants. Pediatr Infect Dis J 2003;22:426-430
83. Urrea M, Iriondo M, Thio M, et al. A prospective incidence study of nosocomial infections in a neonatal care unit. Am J Infect Control 2003;31:505-507
84. Cleper R, Krause I, Eisenstein B, Davidovits M. Prevalence of vesicoureteral reflux in neonatal urinary tract infection. Clin Pediatr (Phila) 2004;43:619-625
85. Berthelot P, Grattard F, Patural H, et al. 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 2001;22:148-151
86. Mehall JR, Kite CA, Gilliam CH, et al. Enteral feeding tubes are a reservoir for nosocomial antibiotic-resistant pathogens. J Pediatr Surg 2002;37:1011-1012
87. Hurrell E, Kucerova E, Loughlin M, et al. Neonatal enteral feeding tubes as loci for colonisation by members of the Enterobacteriaceae. BMC Infect Dis 2009;9:146
88. Bruinsma N, Stobberingh EE, Herpers MJ, et al. Subcutaneous ventricular catheter reservoir and ventriculoperitoneal drain-related infections in preterm infants and young children. Clin Microbiol Infect 2000;6:202-206
89. Prusseit J, Simon M, von der Brelie C, et al. Epidemiology, Prevention and Management of Ventriculoperitoneal Shunt Infections in Children. Pediatr Neurosurg 2009;45:325-336
90. Alan N, Manjila S, Minich N, et al. Reduced ventricular shunt rate in very preterm infants with severe intraventricular hemorrhage: an institutional experience. J Neurosurg Pediatr 2012;10:357-364
91. Behjati S, Emami-Naeini P, Nejat F, El Khashab M. Incidence of hydrocephalus and the need to ventriculoperitoneal shunting in premature infants with intraventricular hemorrhage: risk factors and outcome. Childs Nerv Syst 2011;27:985-989
92. Drews MB, Ludwig AC, Leititis JU, Daschner FD. Low birth weight and nosocomial infection of neonates in a neonatal intensive care unit. J Hosp Infect 1995;30:65-72
93. Scheithauer S, Eitner F, Mankartz J, et al. Improving hand hygiene compliance rates in the haemodialysis setting: more than just more hand rubs. Nephrol Dial Transplant 2011;26:766-770
94. Scheithauer S, Oude-Aost J, Heimann K, et al. Hand hygiene in pediatric and neonatal intensive care unit patients: daily opportunities and indication- and profession-specific analyses of compliance. Am J Infect Control 2011;39:732-737
95. Monch N, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P, Reichardt C. [Compliance of alcoholic hand disinfection in pediatrics and neonatology]. Klin Pädiatr 2009;221:254-255
96. Haley RW, Bregman DA. The role of understaffing and overcrowding in recurrent outbreaks of staphylococcal infection in a neonatal special-care unit. J Infect Dis 1982;145:875-885
97. Andersen BM, Lindemann R, Bergh K, et al. Spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive unit associated with understaffing, overcrowding and mixing of patients. J Hosp Infect 2002;50:18-24

98. Harbarth S, Sudre P, Dharan S, Cadenas M, Pittet D. Outbreak of Enterobacter cloacae related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:598-603
99. Wright J, Stover BH, Wilkerson S, Bratcher D. Expanding the infection control team: development of the infection control liaison position for the neonatal intensive care unit. Am J Infect Control 2002;30:174-178
100. Nagata E, Brito AS, Matsuo T. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: incidence and risk factors. Am J Infect Control 2002;30:26-31
101. Lake ET, Staiger D, Horbar J, et al. Association between hospital recognition for nursing excellence and outcomes of very low-birth-weight infants. JAMA 2012;307:1709-1716
102. Schwab F, Gastmeier P, Piening B, Geffers C. The step from a voluntary to a mandatory national nosocomial infection surveillance system: the influence on infection rates and surveillance effect. Antimicrob Resist Infect Control 2012;1:24
103. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. Lancet 2000;355:973-978
104. Calil R, Marba ST, von Nowakonski A, Tresoldi AT. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. Am J Infect Control 2001;29:133-138
105. Macrae MB, Shannon KP, Rayner DM, et al. A simultaneous outbreak on a neonatal unit of two strains of multiply antibiotic resistant Klebsiella pneumoniae controllable only by ward closure. J Hosp Infect 2001;49:183-192
106. Assadian O, Berger A, Aspock C, et al. Nosocomial outbreak of Serratia marcescens in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:457-461
107. Pessoa-Silva CL, Meurer Moreira B, Camara Almeida V, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in a neonatal intensive care unit: risk factors for infection and colonization. J Hosp Infect 2003;53:198-206
108. Didier C, Streicher MP, Chognot D, et al. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. Eur J Pediatr 2012;171:681-687
109. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. Pediatrics 2009;123:58-66
110. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. J Pediatr 2011;159:720-725
111. Adlerberth I, Carlsson B, de Man P, et al. Intestinal colonization with Enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. Acta Paediatr Scand 1991;80:602-610
112. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. J Allergy Clin Immunol 2007;120:343-350
113. Balmer SE, Wharton BA. Diet and faecal flora in the newborn: breast milk and infant formula. Arch Dis Child 1989;64:1672-1677
114. Mitsuoka T, Kaneuchi C. Ecology of the bifidobacteria. Am J Clin Nutr 1977;30:1799-1810
115. Boo NY, Nordiah AJ, Alfizah H, Nor-Rohaini AH, Lim VK. Contamination of breast milk obtained by manual expression and breast pumps in mothers of very low birthweight infants. J Hosp Infect 2001;49:274-281
116. Lindberg E, Adlerberth I, Hesselmar B, et al. High rate of transfer of Staphylococcus aureus from parental skin to infant gut flora. J Clin Microbiol 2004;42:530-534
117. Adlerberth I, Lindberg E, Aberg N, et al. Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle? Pediatr Res 2006;59:96-101
118. Stark PL, Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. J Med Microbiol 1982;15:189-203
119. Ahrne S, Lonnermark E, Wold AE, et al. Lactobacilli in the intestinal microbiota of Swedish infants. Microbes Infect 2005;7:1256-1262
120. Almuneef MA, Baltimore RS, Farrel PA, Reagan-Cirincione P, Dembry LM. Molecular typing demonstrating transmission of gram-negative rods in a neonatal intensive care unit in the absence of a recognized epidemic. Clin Infect Dis 2001;32:220-227
121. Dent A, Toltzis P. Descriptive and molecular epidemiology of Gram-negative bacilli infections in the neonatal intensive care unit. Curr Opin Infect Dis 2003;16:279-283
122. Goldmann DA, Durbin WA, Jr., Freeman J. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. J Infect Dis 1981;144:449-459
123. Goldmann DA, Leclair J, Macone A. Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. J Pediatr 1978;93:288-293
124. Toltzis P. Colonization with antibiotic-resistant Gram-negative bacilli in the neonatal intensive care unit. Minerva Pediatr 2003;55:385-393
125. Blakey JL, Lubitz L, Barnes GL, et al. Development of gut colonisation in pre-term neonates. J Med Microbiol 1982;15:519-529
126. Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, et al. Stool microflora in extremely low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;80:F167-173
127. Hall MA, Cole CB, Smith SL, et al. Factors influencing the presence of faecal lactobacilli in early infancy. Arch Dis Child 1990;65:185-188
128. Sakata H, Yoshioka H, Fujita K. Development of the intestinal flora in very low birth weight infants compared to normal full-term newborns. Eur J Pediatr 1985;144:186-190
129. Stark PL, Lee A. The bacterial colonization of the large bowel of preterm low birth weight neonates. J Hyg (Lond) 1982;89:59-67
130. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, et al. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. Clin Nutr 2006;25:361-368
131. Rotimi VO, Olowe SA, Ahmed I. The development of bacterial flora of premature neonates. J Hyg (Lond) 1985;94:309-318
132. Anderson B, Nicholas S, Sprague B, et al. Molecular and descriptive epidemiology of multidrug-resistant Enterobacteriaceae in hospitalized infants. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:250-255
133. Isaacs D, Catterson J, Hope PL, Moxon ER, Wilkinson AR. Factors influencing colonisation with gentamicin resistant gram negative organisms in the neonatal unit. Arch Dis Child 1988;63:533-535
134. Isaacs D, Wilkinson AR, Moxon ER. Surveillance of colonization and late-onset septicaemia in neonates. J Hosp Infect 1987;10:114-119
135. Mammina C, Di Carlo P, Cipolla D, et al. Surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit: prominent role of cross transmission. Am J Infect Control 2007;35:222-230
136. Rettedal S, Lohr IH, Natas O, et al. First outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in a Norwegian neonatal intensive care unit; associated with contaminated breast milk and resolved by strict cohorting. APMIS 2012;120:612-621
137. Mammina C, Di Carlo P, Cipolla D, et al. Nosocomial colonization due to imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa epidemiologically linked to breast milk feeding in a neonatal intensive care unit. Acta Pharmacol Sin 2008;29:1486-1492
138. Donskey CJ. Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic-resistant gram-negative bacilli. Clin Infect Dis 2006;43 Suppl 2:S62-69
139. Saladin M, Cao VT, Lambert T, et al. Diversity of CTX-M beta-lactamases and their promoter regions from Enterobacteriaceae isolated in three Parisian hospitals. FEMS Microbiol Lett 2002;209:161-168
140. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3548-3554
141. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. Clin Perinatol 2012;39:61-68
142. Hufnagel M, Liese C, Loescher C, et al. Enterococcal colonization of infants in a neonatal intensive care unit: associated predictors, risk factors and seasonal patterns. BMC Infect Dis 2007;7:107
143. Duman M, Abacioglu H, Karaman M, Duman N, Özkan H. Beta-lactam antibiotic resistance in aerobic commensal fecal flora of newborns. Pediatr Int 2005;47:267-273
144. Jaureguy F, Carton M, Panel P, et al. Effects of intrapartum penicillin prophylaxis on intestinal bacterial colonization in infants. J Clin Microbiol 2004;42:5184-5188
145. Toltzis P, Dul MJ, Hoyen C, et al. Molecular epidemiology of antibiotic-resistant gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit during a nonoutbreak period. Pediatrics 2001;108:1143-1148
146. Otter JA, Yezli S, French GL. The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens. Infect Control Hosp Epidemiol 2011;32:687-699
147. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis 2006;6:130
148. Parm U, Metsvaht T, Sepp E, et al. Mucosal surveillance cultures in predicting Gram-negative late-onset sepsis in neonatal intensive care units. J Hosp Infect 2011;78:327-332

149. Parm U, Metsvaht T, Sepp E, et al. Risk factors associated with gut and nasopharyngeal colonization by common Gram-negative species and yeasts in neonatal intensive care units patients. Early Hum Dev 2011;87:391-399
150. Gastmeier P, Loui A, Stamm-Balderjahn S, et al. Outbreaks in neonatal intensive care units - they are not like others. Am J Infect Control 2007;35:172-176
151. Tamma PD, Savard P, Pal T, et al. An outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:631-634
152. Berthelot P, Grattard F, Amerger C, et al. Investigation of a nosocomial outbreak due to Serratia marcescens in a maternity hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:233-236
153. Mold JE, Michaelsson J, Burt TD, et al. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. Science 2008;322:1562-1565
154. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. J Nutr 2008;138:1796S-1800S
155. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:19-25
156. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. Gut 2004;53:1388-1389
157. Madan JC, Farzan SF, Hibberd PL, Karagas MR. Normal neonatal microbiome variation in relation to environmental factors, infection and allergy. Curr Opin Pediatr 2012;24:753-759
158. Malamitsi-Puchner A, Protonotariou E, Boutsikou T, et al. The influence of the mode of delivery on circulating cytokine concentrations in the perinatal period. Early Hum Dev 2005;81:387-392
159. Hallstrom M, Eerola E, Vuento R, Janas M, Tammela O. Effects of mode of delivery and necrotising enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:463-470
160. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. PLoS ONE 2011;6:e21313
161. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics 2006;118:511-521
162. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:11971-11975
163. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis 2004;39:31-37
164. Paterson DL. „Collateral damage“ from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis 2004;38 Suppl 4:S341-345
165. Livermore DM, Brown DF, Quinn JP, et al. Should third-generation cephalosporins be avoided against AmpC-inducible Enterobacteriaceae? Clin Microbiol Infect 2004;10:84-85
166. von Baum H, Lin D, Wendt C. Prevalence of colonisation with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in ICU patients of Heidelberg University Hospitals. Clin Microbiol Infect 2004;10:436-440
167. Levy SS, Mello MJ, Gusmao-Filho FA, Correia JB. Colonisation by extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella spp. in a paediatric intensive care unit. J Hosp Infect 2010;76:66-69
168. Nambiar S, Singh N. Change in epidemiology of health care-associated infections in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 2002;21:839-842
169. Toltzis P, Dul M, O'Riordan MA, et al. Meropenem use and colonization by antibiotic-resistant Gram-negative bacilli in a pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med 2009;10:49-54
170. Cartelle M, del Mar Tomas M, Pertega S, et al. Risk factors for colonization and infection in a hospital outbreak caused by a strain of Klebsiella pneumoniae with reduced susceptibility to expanded-spectrum cephalosporins. J Clin Microbiol 2004;42:4242-4249
171. Ofek-Shlomai N, Benenson S, Ergaz Z, et al. Gastrointestinal colonization with ESBL-producing Klebsiella in preterm babies – is vancomycin to blame? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:567-570
172. Millar M, Philpott A, Wilks M, et al. Colonization and persistence of antibiotic-resistant Enterobacteriaceae strains in infants nursed in two neonatal intensive care units in East London, United Kingdom. J Clin Microbiol 2008;46:560-567
173. Strenger V, Gschliesser T, Grisold A, et al. Orally administered colistin leads to colistin-resistant intestinal flora and fails to prevent faecal colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria in hospitalised newborns. Int J Antimicrob Agents 2011;37:67-69
174. Singh N, Patel KM, Leger MM, et al. Risk of resistant infections with Enterobacteriaceae in hospitalized neonates. Pediatr Infect Dis J 2002;21:1029-1033
175. Feldman R, Eidelman AI, Sirota L, Weller A. Comparison of skin-to-skin (kangaroo) and traditional care: parenting outcomes and preterm infant development. Pediatrics 2002;110:16-26
176. Ohgi S, Fukuda M, Moriuchi H, et al. Comparison of kangaroo care and standard care: behavioral organization, development, and temperament in healthy, low-birth-weight infants through 1 year. J Perinatol 2002;22:374-379
177. Johnston CC, Filion F, Campbell-Yeo M, et al. Kangaroo mother care diminishes pain from heel lance in very preterm neonates: a crossover trial. BMC Pediatr 2008;8:13
178. Johnston CC, Stevens B, Pinelli J, et al. Kangaroo care is effective in diminishing pain response in preterm neonates. Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157:1084-1088
179. Dodd VL. Implications of kangaroo care for growth and development in preterm infants. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2005;34:218-232
180. Als H. Developmental care in the newborn intensive care unit. Curr Opin Pediatr 1998;10:138-142
181. Als H, Duffy FH, McAnulty GB, et al. Early experience alters brain function and structure. Pediatrics 2004;113:846-857
182. Als H, Gilkerson L, Duffy FH, et al. A three-center, randomized, controlled trial of individualized developmental care for very low birth weight preterm infants: medical, neurodevelopmental, parenting, and caregiving effects. J Dev Behav Pediatr 2003;24:399-408
183. Als H, Lawhon G, Brown E, et al. Individualized behavioral and environmental care for the very low birth weight preterm infant at high risk for bronchopulmonary dysplasia: neonatal intensive care unit and developmental outcome. Pediatrics 1986;78:1123-1132
184. Als H, Lawhon G, Duffy FH, et al. Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant. Medical and neurofunctional effects. JAMA 1994;272:853-858
185. Montirosso R, Del Prete A, Bellu R, Tronick E, Borgatti R. Level of NICU quality of developmental care and neurobehavioral performance in very preterm infants. Pediatrics 2012;129:e1129-1137
186. White RD. Recommended NICU design standards and the physical environment of the NICU. J Perinatol 2013;33 Suppl 1:S1
187. White RD, Smith JA, Shepley MM. Recommended standards for newborn ICU design, eighth edition. J Perinatol 2013;33 Suppl 1:S2-16
188. Cleveland LM. Parenting in the neonatal intensive care unit. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2008;37:666-691
189. Goldstein RF. Developmental care for premature infants: a state of mind. Pediatrics 2012;129:e1322-1323
190. Huppertz-Kessler CJ, Verveur D, Poschl J. To what degree does the NICU environment influence neurodevelopment of preterm infants?. Klin Pädiatr 2010;222:236-242
191. Charpak N, Ruiz-Pelaez JG, Figueroa de CZ, Charpak Y. Kangaroo mother versus traditional care for newborn infants </=2000 grams: a randomized, controlled trial. Pediatrics 1997;100:682-688
192. Charpak N, Ruiz-Pelaez JG, Figueroa de CZ, Charpak Y. A randomized, controlled trial of kangaroo mother care: results of follow-up at 1 year of corrected age. Pediatrics 2001;108:1072-1079
193. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Diaz-Rossello J. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD002771
194. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. Lancet 1990;336:1519-1523
195. Schanler RJ, Hurst NM, Lau C. The use of human milk and breastfeeding in premature infants. Clin Perinatol 1999;26:379-398
196. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. Pediatrics 2005;116:400-406
197. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. Pediatrics 1999;103:1150-1157
198. McGuire W, Anthony MY. Formula milk versus term human milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2001:CD002971

199. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:F11-14
200. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. J Perinatol 2007;27:428-433
201. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD005496
202. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. Pediatrics 2010;125:921-930
203. Wang Q, Dong J, Zhu Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. J Pediatr Surg 2012;47:241-248
204. Borghesi A, Stronati M. Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. J Hosp Infect 2008;68:293-300
205. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbo S, et al. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. Pediatrics 2005;115:e269-276
206. Wolf M, Eikmann T, Loss R. 5.3.5. Muttermilch; Hygienerelevante Aspekte. Eikmann, Christiansen, Exner, Herr, Kramer: Hygiene in Krankenhaus und Praxis 2013;20. Ergänzungslieferung 8/2012
207. Schanler RJ, Fraley JK, Lau C, et al. Breastmilk cultures and infection in extremely premature infants. J Perinatol 2011;31:335-338
208. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD002971
209. Gesellschaft der Kinderkrankenhäuser und Kinderabteilungen in Deutschland (GKinD). Arbeitsgruppe Hygiene: Leitlinie 2 „Hygienische Aspekte im Umgang mit Muttermilch". http://www.gesundes-kind.de 2005
210. Landers S, Updegrove K. Bacteriological screening of donor human milk before and after Holder pasteurization. Breastfeed Med 2010;5:117-121
211. Jimenez-Truque N, Tedeschi S, Saye EJ, et al. Relationship between maternal and neonatal Staphylococcus aureus colonization. Pediatrics 2012;129:e1252-1259
212. Pinter DM, Mandel J, Hulten KG, et al. Maternal-infant perinatal transmission of methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus. Am J Perinatol 2009;26:145-151
213. Ludington-Hoe SM, Ferreira C, Swinth J, Ceccardi JJ. Safe criteria and procedure for kangaroo care with intubated preterm infants. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2003;32:579-588
214. Gastelum DT, Dassey D, Mascola L, Yasuda LM. Transmission of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus from breast milk in the neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 2005;24:1122-1124
215. Hollis RJ, Barr JL, Doebbeling BN, et al. Familial carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and subsequent infection in a premature neonate. Clin Infect Dis 1995;21:328-332
216. Sax H, Posfay-Barbe K, Harbarth S, et al. Control of a cluster of community-associated, methicillin-resistant Staphylococcus aureus in neonatology. J Hosp Infect 2006;63:93-100
217. Morel AS, Wu F, Della-Latta P, et al. Nosocomial transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from a mother to her preterm quadruplet infants. Am J Infect Control 2002;30:170-173
218. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Anforderung an die Hygiene bei der Reinigung und Desinfektion von Flächen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2004;47:51-61
219. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2012;55:1311-1354
220. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. N Engl J Med 2002;347:240-247
221. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. Ped Infect Dis J 2005;24:635-639
222. Haertel C, Simon A, Geffers C, et al. Nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen - Umsetzung der KRINKO-Empfehlungen im Deutschen Frühgeborenennetzwerk. Monatsschr Kinderheilkd 2013;161:27-33
223. Stichtenoth G, Demmert M, Bohnhorst B, et al. Major Contributors to Hospital Mortality in Very-Low-Birth-Weight Infants: Data of the Birth Year 2010 Cohort of the German Neonatal Network. Klin Pädiatr 2012;224:276-281
224. Berrington JE, Hearn RI, Bythell M, Wright C, Embleton ND. Deaths in preterm infants: changing pathology over 2 decades. J Pediatr 2012;160:49-53 e41
225. Adams-Chapman I. Long-term impact of infection on the preterm neonate. Semin Perinatol 2012;36:462-470
226. van der Ree M, Tanis JC, Van Braeckel KN, et al. Functional impairments at school age of preterm born children with late-onset sepsis. Early Hum Dev 2011;87:821-826
227. Bose C, Laughon M, Allred EN, et al. Blood protein concentrations in the first two postnatal weeks that predict bronchopulmonary dysplasia among infants born before the 28th week of gestation. Pediatric Research 2011;69:347-353
228. Laughon M, Bose C, Allred EN, et al. Patterns of blood protein concentrations of ELGANs classified by three patterns of respiratory disease in the first 2 postnatal weeks. Pediatric Research 2011;70:292-296
229. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, et al. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2009;200:372 e371-376
230. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. JAMA 2004;292:2357-2365
231. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics 1996;97:210-215
232. Leviton A, Gilles FH. An epidemiologic study of perinatal telencephalic leucoencephalopathy in an autopsy population. Journal of the Neurological Sciences 1973;18:53-66
233. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005;6:2-8
234. Simon A, Müller A, Prusseit J, et al. Häufigkeit und Erreger der Neugeborenensepsis bei Hochrisikopatienten. GERMAP 2010 - Antibiotikaresistenz und -Verbrauch in Deutschland. www.p-e-g.org/aktuelles/497
235. Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. Pediatrics 2007;119:891-896
236. Guerti K, Ieven M, Mahieu L. Diagnosis of catheter-related bloodstream infection in neonates: a study on the value of differential time to positivity of paired blood cultures. Pediatr Crit Care Med 2007;8:470-475
237. Shulman RJ, Phillips S, Laine L, et al. Volume of blood required to obtain central venous catheter blood cultures in infants and children. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1993;17:177-179
238. Gaur AH, Giannini MA, Flynn PM, et al. Optimizing blood culture practices in pediatric immunocompromised patients: evaluation of media types and blood culture volume. Pediatr Infect Dis J 2003;22:545-552
239. Anonymus. Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2000:887-890
240. Gastmeier P, Schwab F, Behnke M, Geffers C. Wenige Blutkulturproben - wenige Infektionen. Anaestesist 2011;60:902-907
241. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut Berlin. Personelle und organisatorische Voraussetzungen zur Prävention nosokomialer Infektionen - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2009;53:951–962
242. Vandenberghe A, Laterre P, Goenen M, et al. Surveillance of hospital-acquired infections in an intensive care department - the benefit of the full-time presence of an infection control nurse. J Hosp Infect 2002;52:56-59
243. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, et al. Are nosocomial infection rates in intensive care units useful benchmark parameters? Infection 2000;28:346-350
244. Gastmeier P. Nosocomial infection surveillance and control policies. Curr Opin Infect Dis 2004;17:295-301

245. Gastmeier P. Prevention of nosocomial infections. Chirurg 2008;79:263-272
246. Gastmeier P, Geffers C. Stellungnahme des NRZ zur „Klarstellung und Erläuterung der DGKH zum Stellenwert von Surveillance-Systemen in Einrichtungen des Gesundheitswesens". http://www.nrz-hygiene.de/ 2012
247. Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. Empfehlungen der GNPI für strukturelle Voraussetzungen der neonatologischen Versorgung von Früh- und Neugeborenen in Deutschland. 24.06.2004. http://www.gnpi.de/
248. Nübel U, Nachtnebel M, Falkenhorst G, et al. MRSA transmission on a neonatal intensive care unit: epidemiological and genome-based phylogenetic analyses. PLoS ONE 2013;8:e54898
249. Carey AJ, Della-Latta P, Huard R, et al. Changes in the molecular epidemiological characteristics of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:613-619
250. Schlebusch S, Price GR, Hinds S, et al. First outbreak of PVL-positive nonmultiresistant MRSA in a neonatal ICU in Australia: comparison of MALDI-TOF and SNP-plus-binary gene typing. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:1311-1314
251. Giuffre M, Cipolla D, Bonura C, et al. Epidemic spread of ST1-MRSA-IVa in a neonatal intensive care unit, Italy. BMC Pediatr 2012;12:64
252. Heinrich N, Mueller A, Bartmann P, et al. Successful management of an MRSA outbreak in a neonatal intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:909-913
253. Klotz M, Zimmermann S, Opper S, Heeg K, Mutters R. Possible risk for re-colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) by faecal transmission. Int J Hyg Environ Health 2005;208:401-405
254. Acton DS, Plat-Sinnige MJ, van Wamel W, de Groot N, van Belkum A. Intestinal carriage of Staphylococcus aureus: how does its frequency compare with that of nasal carriage and what is its clinical impact? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28:115-127
255. Thorburn K, Taylor N, Saladi SM, van Saene HK. Use of surveillance cultures and enteral vancomycin to control methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a paediatric intensive care unit. Clin Microbiol Infect 2006;12:35-42
256. Mongkolrattanothai K, Mankin P, Cranston J, Gray BM. Molecular surveillance of Staphylococcus aureus colonization in a neonatal intensive care unit. Am J Infect Control 2010;38:660-663
257. Grub C, Holberg-Petersen M, Medbo S, et al. A multidrug-resistant, methicillin-susceptible strain of Staphylococcus aureus from a neonatal intensive care unit in Oslo, Norway. Scand J Infect Dis 2010;42:148-151
258. Song X, Cheung S, Klontz K, et al. A stepwise approach to control an outbreak and ongoing transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit. Am J Infect Control 2010;38:607-611
259. Brennan GI, Shore AC, Corcoran S, et al. Emergence of hospital- and community-associated panton-valentine leukocidin-positive methicillin-resistant Staphylococcus aureus genotype ST772-MRSA-V in Ireland and detailed investigation of an ST772-MRSA-V cluster in a neonatal intensive care unit. J Clin Microbiol 2012;50:841-847
260. Murillo JL, Cohen M, Kreiswirth B. Results of nasal screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus during a neonatal intensive care unit outbreak. Am J Perinatol 2010;27:79-81
261. Ali H, Nash JQ, Kearns AM, et al. Outbreak of a South West Pacific clone Panton-Valentine leucocidin-positive meticillin-resistant Staphylococcus aureus infection in a UK neonatal intensive care unit. J Hosp Infect 2012;80:293-298
262. MacDonald TM, Langley JM, Mailman T, et al. Serratia marcescens outbreak in a neonatal intensive care unit related to the exit port of an oscillator. Pediatr Crit Care Med 2011;12:e282-286
263. Voelz A, Müller A, Gillen J, et al. Outbreaks of Serratia marcescens in neonatal and pediatric intensive care units: Clinical aspects, risk factors and management. Int J Hyg Environ Health 2010;213:79-87
264. Sweeney AM, Lyle J, Ferguson ND. Nursing and infection-control issues during high-frequency oscillatory ventilation. Crit Care Med 2005;33:S204-208
265. Arslan U, Erayman I, Kirdar S, et al. Serratia marcescens sepsis outbreak in a neonatal intensive care unit. Pediatr Int 2010;52:208-212
266. Ligozzi M, Fontana R, Aldegheri M, Scalet G, Lo Cascio G. Comparative evaluation of an automated repetitive-sequence-based PCR instrument versus pulsed-field gel electrophoresis in the setting of a Serratia marcescens nosocomial infection outbreak. J Clin Microbiol 2010;48:1690-1695
267. Polilli E, Parruti G, Fazii P, et al. Rapidly controlled outbreak of Serratia marcescens infection/colonisations in a neonatal intensive care unit, Pescara General Hospital, Pescara, Italy, April 2011. Euro Surveill 2011;16
268. Buffet-Bataillon S, Rabier V, Betremieux P, et al. Outbreak of Serratia marcescens in a neonatal intensive care unit: contaminated unmedicated liquid soap and risk factors. J Hosp Infect 2009;72:17-22
269. Ruiz E, Rojo-Bezares B, Saenz Y, et al. Outbreak caused by a multi-resistant Klebsiella pneumoniae strain of new sequence type ST341 carrying new genetic environments of aac(6')-Ib-cr and qnrS1 genes in a neonatal intensive care unit in Spain. Int J Med Microbiol 2010;300:464-469
270. Fabbri G, Panico M, Dallolio L, et al. Outbreak of ampicillin/piperacillin-resistant Klebsiella pneumoniae in a neonatal intensive care unit (NICU): investigation and control measures. Int J Environ Res Public Health 2013;10:808-815
271. McGrath EJ, Chopra T, Abdel-Haq N, et al. An outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infection in a neonatal intensive care unit: investigation and control. Infect Control Hosp Epidemiol 2011;32:34-41
272. Hosoglu S, Hascuhadar M, Yasar E, Uslu S, Aldudak B. Control of an Acientobacter baumannii outbreak in a neonatal ICU without suspension of service: a devastating outbreak in Diyarbakir, Turkey. Infection 2012;40:11-18
273. Naze F, Jouen E, Randriamahazo RT, et al. Pseudomonas aeruginosa outbreak linked to mineral water bottles in a neonatal intensive care unit: fast typing by use of high-resolution melting analysis of a variable-number tandem-repeat locus. J Clin Microbiol 2010;48:3146-3152
274. Yapicioglu H, Gökmen TG, Yildizdas D, et al. Pseudomonas aeruginosa infections due to electronic faucets in a neonatal intensive care unit. J Paediatr Child Health 2012;48:430-434
275. Molina-Cabrillana J, Artiles-Campelo F, Dorta-Hung E, et al. Outbreak of Pseudomonas aeruginosa infections in a neonatal care unit associated with feeding bottles heaters. American Journal of Infection Control 2013;41:e7-e9
276. Eckmanns T. Elf Jahre Infektionsschutzgesetz - Rück- und Ausblick. Krankenhaushygiene up2date 2012;7:107-116
277. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG). Zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 28.7.2011. http://www.gesetze-im-internet.de
278. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Ausbruchsmanagement und strukturiertes Vorgehen bei gehäuftem Auftreten nosokomialer Infektionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2002;45:180-186
279. Sax H, Allegranzi B, Uckay I, et al. ‚My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. J Hosp Infect 2007;67:9-21
280. van de Mortel T, Murgo M. An examination of covert observation and solution audit as tools to measure the success of hand hygiene interventions. Am J Infect Control 2006;34:95-99
281. Moellering RC, Jr. MRSA: the first half century. J Antimicrob Chemother 2012;67:4-11
282. Cernada M, Aguar M, Brugada M, et al. Ventilator-associated pneumonia in newborn infants diagnosed with an invasive bronchoalveolar lavage technique: a prospective observational study. Pediatr Crit Care Med 2013;14:55-61
283. Sung TJ, Kim HM, Kim MJ. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis in an extremely low-birth-weight infant treated with linezolid. Clin Pediatr (Phila) 2008;47:504-506
284. Nelson MU, Gallagher PG. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the neonatal intensive care unit. Semin Perinatol 2012;36:424-430
285. Carey AJ, Long SS. Staphylococcus aureus: a continuously evolving and formidable pathogen in the neonatal intensive care unit. Clin Perinatol 2010;37:535-546
286. Gerber SI, Jones RC, Scott MV, et al. Management of Outbreaks of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection in the Neonatal Intensive Care Unit: A Consensus Statement. Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27:139-145
287. Weeks JL, Garcia-Prats JA, Baker CJ. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus osteomyelitis in a neonate. JAMA 1981;245:1662-1664
288. Johnson AP, Sharland M, Goodall CM, et al. Enhanced surveillance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) bacteraemia in children in the UK and Ireland. Arch Dis Child 2010;95:781-785

289. Shane AL, Hansen NI, Stoll BJ, et al. Methicillin-resistant and susceptible Staphylococcus aureus bacteremia and meningitis in preterm infants. Pediatrics 2012;129:e914-922
290. Keyserling HL, Sinkowitz-Cochran RL, Harris JM, 2nd, et al. Vancomycin use in hospitalized pediatric patients. Pediatrics 2003;112:e104-111
291. Woodlief RS, Markowitz JE. Unrecognized invasive infection in a neonate colonized with methicillin-resistant staphylococcus aureus. J Pediatr 2009;155:943-943 e941
292. Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, Olsen MA, Fraser VJ. Antimicrobial use and the influence of inadequate empiric antimicrobial therapy on the outcomes of nosocomial bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:735-741
293. Song X, Perencevich E, Campos J, Short BL, Singh N. Clinical and economic impact of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization or infection on neonates in intensive care units. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:177-182
294. Karchmer TB, Durbin LJ, Simonton BM, Farr BM. Cost-effectiveness of active surveillance cultures and contact/droplet precautions for control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Hosp Infect 2002;51:126-132
295. Schultz ED, Tanaka DT, Goldberg RN, Benjamin DK, Jr., Smith PB. Effect of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in the neonatal intensive care unit on total hospital cost. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:383-385
296. Back NA, Linnemann CC, Jr., Staneck JL, Kotagal UR. Control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive-care unit: use of intensive microbiologic surveillance and mupirocin. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:227-231
297. Haley CC, Mittal D, Laviolette A, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection or colonization present at hospital admission: multivariable risk factor screening to increase efficiency of surveillance culturing. J Clin Microbiol 2007;45:3031-3038
298. Skov R, Christiansen K, Dancer SJ, et al. Update on the prevention and control of community-acquired meticillin-resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA). Int J Antimicrob Agents 2012
299. Bocchini CE, Hulten KG, Mason EO, Jr., et al. Panton-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous Staphylococcus aureus osteomyelitis in children. Pediatrics 2006;117:433-440
300. Hidron AI, Low CE, Honig EG, Blumberg HM. Emergence of community-acquired meticillin-resistant Staphylococcus aureus strain USA300 as a cause of necrotising community-onset pneumonia. Lancet Infect Dis 2009;9:384-392
301. Pinto AN, Seth R, Zhou F, et al. Emergence and control of an outbreak of infections due to Panton-Valentine leukocidin positive, ST22 methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit. Clin Microbiol Infect 2012;19:620-627
302. Ju KL, Zurakowski D, Kocher MS. Differentiating between methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus osteomyelitis in children: an evidence-based clinical prediction algorithm. J Bone Joint Surg Am 2011;93:1693-1701
303. Hawkshead JJ, 3rd, Patel NB, Steele RW, Heinrich SD. Comparative severity of pediatric osteomyelitis attributable to methicillin-resistant versus methicillin-sensitive Staphylococcus aureus. J Pediatr Orthop 2009;29:85-90
304. Otter JA, Klein JL, Watts TL, Kearns AM, French GL. Identification and control of an outbreak of ciprofloxacin-susceptible EMRSA-15 on a neonatal unit. J Hosp Infect 2007;67:232-239
305. Gerber JS, Coffin SE, Smathers SA, Zaoutis TE. Trends in the incidence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in children's hospitals in the United States. Clin Infect Dis 2009;49:65-71
306. Top KA, Huard RC, Fox Z, et al. Trends in methicillin-resistant Staphylococcus aureus anovaginal colonization in pregnant women in 2005 versus 2009. J Clin Microbiol 2010;48:3675-3680
307. Carey AJ, Duchon J, Della-Latta P, Saiman L. The epidemiology of methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit, 2000-2007. J Perinatol 2010;30:135-139
308. McAdams RM, Ellis MW, Trevino S, Rajnik M. Spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA300 in a neonatal intensive care unit. Pediatr Int 2008;50:810-815
309. Gregory ML, Eichenwald EC, Puopolo KM. Seven-year experience with a surveillance program to reduce methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in a neonatal intensive care unit. Pediatrics 2009;123:e790-796
310. Linde H, Wagenlehner F, Strommenger B, et al. Healthcare-associated outbreaks and community-acquired infections due to MRSA carrying the Panton-Valentine leucocidin gene in southeastern Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:419-422
311. Schaumburg F, Köck R, Mellmann A, et al. Population dynamics among methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates in Germany during a 6-year period. J Clin Microbiol 2012;50:3186-3192
312. Otter JA, French GL. Molecular epidemiology of community-associated meticillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe. Lancet Infect Dis 2010;10:227-239
313. Pineda LA, Saliba RG, El Solh AA. Effect of oral decontamination with chlorhexidine on the incidence of nosocomial pneumonia: a meta-analysis. Crit Care 2006;10:R35
314. Lazenby GB, Soper DE, Beardsley W, Salgado CD. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization among women admitted for preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 2012;206:329 e321-325
315. Tomlinson MW, Schmidt NM, Rourke JW, Jr., McDonald J. Rectovaginal Staphylococcus aureus colonization: is it a neonatal threat? Am J Perinatol 2011;28:673-676
316. Fortunov RM, Hulten KG, Allen CH, et al. Nasal Staphylococcus aureus colonization among mothers of term and late preterm previously healthy neonates with community-acquired Staphylococcus aureus infections. Pediatr Infect Dis J 2011;30:74-76
317. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Kommentar zu den ‚Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen'. Hinweise zu Risikopopulationen für die Kolonisation mit MRSA (August 2008). Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin 2008:363-364
318. Bromiker R, Ernest N, Meir MB, et al. Correlation of bacterial type and antibiotic sensitivity with maternal antibiotic exposure in early-onset neonatal sepsis. Neonatology 2013;103:48-53
319. Simon A, Schaaf F, Marklein G, Exner M. Methicillin-resistente Staphylococcus aureus [MRSA]. Übersicht zu Bedeutung und Management in der stationären Kinderheilkunde. Hygiene und Medizin 2003;28:62-74
320. Huang YC, Chou YH, Su LH, Lien RI, Lin TY. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization and its association with infection among infants hospitalized in neonatal intensive care units. Pediatrics 2006;118:469-474
321. Maraqa NF, Aigbivbalu L, Masnita-Iusan C, et al. Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization and infection among infants at a level III neonatal intensive care unit. Am J Infect Control 2011;39:35-41
322. Singh K, Gavin PJ, Vescio T, et al. Microbiologic surveillance using nasal cultures alone is sufficient for detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates in neonates. J Clin Microbiol 2003;41:2755-2757
323. Rosenthal A, White D, Churilla S, Brodie S, Katz KC. Optimal surveillance culture sites for detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in newborns. J Clin Microbiol 2006;44:4234-4236
324. Sarda V, Molloy A, Kadkol S, et al. Active surveillance for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:854-860
325. Evison J, Mühlemann K. Screening for carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus shortly after exposure may lead to false-negative results. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:774-776
326. Behari P, Englund J, Alcasid G, Garcia-Houchins S, Weber SG. Transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus to preterm infants through breast milk. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:778-780
327. Al-Tawfiq JA. Father-to-Infant Transmission of Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in a Neonatal Intensive Care Unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27:636-637
328. Geva A, Wright SB, Baldini LM, et al. Spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a large tertiary NICU: network analysis. Pediatrics 2011;128:e1173-1180
329. Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Wertheim HF, Nouwen JL, Bonten MJ. Eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage: a systematic review. Clin Infect Dis 2009;48:922-930
330. Simor AE. Staphylococcal decolonisation: an effective strategy for prevention of infection? Lancet Infect Dis 2011;11:952-962
331. McConeghy KW, Mikolich DJ, LaPlante KL. Agents for the decolonization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Pharmacotherapy 2009;29:263-280

332. Krishna BV, Gibb AP. Use of octenidine dihydrochloride in meticillin-resistant Staphylococcus aureus decolonisation regimens: a literature review. J Hosp Infect 2010;74:199-203
333. Bührer C, Bahr S, Siebert J, et al. Use of 2% 2-phenoxyethanol and 0.1% octenidine as antiseptic in premature newborn infants of 23-26 weeks gestation. J Hosp Infect 2002;51:305-307
334. Hübner NO, Siebert J, Kramer A. Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. Skin Pharmacol Physiol 2010;23:244-258
335. Dissemond J, Gerber V, Kramer A, et al. Praxisorientierte Expertenempfehlung zur Behandlung kritisch kolonisierter und lokal infizierter Wunden mit Polihexanid. Wundmanagement 2009:62-68
336. Milstone AM, Budd A, Shepard JW, et al. Role of decolonization in a comprehensive strategy to reduce methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in the neonatal intensive care unit: an observational cohort study. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:558-560
337. Lepelletier D, Corvec S, Caillon J, et al. Eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit: which measures for which success? Am J Infect Control 2009;37:195-200
338. Dancer SJ. Importance of the environment in methicillin-resistant Staphylococcus aureus acquisition: the case for hospital cleaning. Lancet Infect Dis 2008;8:101-113
339. Boyce JM, Havill NL, Maria B. Frequency and possible infection control implications of gastrointestinal colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol 2005;43:5992-5995
340. Bhalla A, Aron DC, Donskey CJ. Staphylococcus aureus intestinal colonization is associated with increased frequency of S. aureus on skin of hospitalized patients. BMC Infect Dis 2007;7:105
341. Donskey CJ. The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. Clin Infect Dis 2004;39:219-226
342. Falagas ME, Bliziotis IA, Fragoulis KN. Oral rifampin for eradication of Staphylococcus aureus carriage from healthy and sick populations: a systematic review of the evidence from comparative trials. Am J Infect Control 2007;35:106-114
343. Saiman L, Cronquist A, Wu F, et al. An outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:317-321
344. Bertin ML, Vinski J, Schmitt S, et al. Outbreak of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization and Infection in a Neonatal Intensive Care Unit Epidemiologically Linked to a Healthcare Worker With Chronic Otitis. Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27:581-585
345. Mean M, Mallaret MR, Andrini P, et al. A neonatal specialist with recurrent methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) carriage implicated in the transmission of MRSA to newborns. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:625-628
346. Elie-Turenne MC, Fernandes H, Mediavilla JR, et al. Prevalence and characteristics of Staphylococcus aureus colonization among healthcare professionals in an urban teaching hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:574-580
347. Albrich WC, Harbarth S. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? Lancet Infect Dis 2008;8:289-301
348. Sanchini A, Spitoni MG, Monaco M, et al. Outbreak of skin and soft tissue infections in a hospital newborn nursery in Italy due to community-acquired meticillin-resistant Staphylococcus aureus USA300 clone. J Hosp Infect 2013;83:36-40
349. Grant PS, Charns LG, Rawot BW, Benedetti SG. Consideration to culture health care workers related to increased methicillin-resistant Staphylococcus aureus activity in a neonatal intensive care unit. Am J Infect Control 2008;36:638-643
350. Layer F, Werner G, Cuny C, Strommenger B. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland - Update 2011/2012. Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts 2013:187-193
351. Haley RW, Cushion NB, Tenover FC, et al. Eradication of endemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections from a neonatal intensive care unit. J Infect Dis 1995;171:614-624
352. Laing IA, Gibb AP, McCallum A. Controlling an outbreak of MRSA in the neonatal unit: a steep learning curve. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F307-310
353. Exner M. [Experiences with outbreaks of nosocomial infections]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;55:1432-1443
354. Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. Nat Rev Microbiol 2012;10:266-278
355. Werner G. Vancomycin-resistente Enterokokken - Epidemiologie, Diagnostik, Typisierung, Trends. Krankenhaushygiene up2date 2012;7:291-302
356. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. Clin Microbiol Rev 2000;13:686-707
357. Lee WG, Ahn SH, Jung MK, Jin HY, Park IJ. Characterization of a vancomycin-resistant Enterococcus faecium outbreak caused by 2 genetically different clones at a neonatal intensive care unit. Ann Lab Med 2012;32:82-86
358. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis 2006;6:130
359. Muzslay M, Moore G, Turton JF, Wilson AP. Dissemination of antibiotic-resistant enterococci within the ward environment: The role of airborne bacteria and the risk posed by unrecognized carriers. Am J Infect Control 2013;41:57-60
360. Pusch T, Kemp D, Trevino S, et al. Controlling outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus faecium among infants caused by an endemic strain in adult inpatients. Am J Infect Control 2013;41:51-56
361. Simon A, Gröger N, Engelhart S, et al. Vancomycin-resistente Enterokokken [VRE]. Übersicht zu Bedeutung, Prävention und Management in der Pädiatrie. Hygiene & Medizin 2004;29:259-275
362. Malik RK, Montecalvo MA, Reale MR, et al. Epidemiology and control of vancomycin-resistant enterococci in a regional neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 1999;18:352-356
363. Rupp ME, Marion N, Fey PD, et al. Outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:301-303
364. Donskey CJ, Hoyen CK, Das SM, et al. Recurrence of vancomycin-resistant Enterococcus stool colonization during antibiotic therapy. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:436-440
365. Lee HK, Lee WG, Cho SR. Clinical and molecular biological analysis of a nosocomial outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a neonatal intensive care unit. Acta Paediatr 1999;88:651-654
366. Ergaz Z, Arad I, Bar-Oz B, et al. Elimination of vancomycin-resistant enterococci from a neonatal intensive care unit following an outbreak. J Hosp Infect 2010;74:370-376
367. Weddle G, Jackson MA, Selvarangan R. Utility of a focused vancomycin-resistant enterococci screening protocol to identify colonization in hospitalized children. Am J Infect Control 2012;40:891-892
368. Ang JY, Lua JL, Turner DR, Asmar BI. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium endocarditis in a premature infant successfully treated with linezolid. Pediatr Infect Dis J 2003;22:1101-1103
369. Langgartner M, Mutenthaler A, Haiden N, Pollak A, Berger A. Linezolid for treatment of catheter-related cerebrospinal fluid infections in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93:F397
370. Butler KM. Enterococcal infection in children. Semin Pediatr Infect Dis 2006;17:128-139
371. Kocher S, Müller W, Resch B. Linezolid treatment of nosocomial bacterial infection with multiresistant Gram-positive pathogens in preterm infants: a systematic review. Int J Antimicrob Agents 2010;36:106-110
372. Hoehn R, Groll AH, Schaefer V, Bauer K, Schloesser RL. Linezolid treatment of glycopeptide-resistant Enterococcus faecium in very low birth weight premature neonates. Int J Antimicrob Agents 2006;27:256-258
373. Simon A, Müllenborn E, Prelog M, et al. Use of linezolid in neonatal and pediatric inpatient facilities-results of a retrospective multicenter survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:1435-1442
374. Klingkowski U, Huth RG, Habermehl P, Knuf M. [Linezolid in two premature babies with necrotizing enterocolitis and infection with vancomycin-resistant enterococcus]. Klin Pädiatr 2004;216:21-23
375. Porta A, Esposito S, Menson E, et al. Off-label antibiotic use in children in three European countries. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:919-927
376. Dotis J, Iosifidis E, Ioannidou M, Roilides E. Use of linezolid in pediatrics: a critical review. Int J Infect Dis 2010;14:e638-648
377. Chiappini E, Conti C, Galli L, de Martino M. Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: a systematic review. Clin Ther 2010;32:66-88
378. Sarafidis K, Iosifidis E, Gikas E, et al. Daptomycin Use in a Neonate: Serum Level Monitoring and Outcome. Am J Perinatol 2012;29:843-844
379. Ardura MI, Mejias A, Katz KS, et al. Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children. Pediatr Infect Dis J 2007;26:1128-1132
380. Borkhorst S, Boos J. Tigecyclin (Tygacil®) in der pädiatrischen Anwendung Überblick über die verfügbaren Daten. Monatsschr Kinderheilkd 2011;159:955-959

381. Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 1998;11:589-603
382. Gupta A. Hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit - Klebsiella pneumoniae. Semin Perinatol 2002;26:340-345
383. Härtel C, Faust K, Avenarius S, et al. Epidemic Microclusters of Blood-Culture Proven Sepsis in Very-Low-Birth Weight Infants: Experience of the German Neonatal Network. PLoS ONE 2012;7:e38304
384. Larson EL, Cimiotti JP, Haas J, et al. Gram-negative bacilli associated with catheter-associated and non-catheter-associated bloodstream infections and hand carriage by healthcare workers in neonatal intensive care units. Pediatr Crit Care Med 2005;6:457-461
385. Gastmeier P, Groneberg K, Weist K, Rüden H. A cluster of nosocomial Klebsiella pneumoniae bloodstream infections in a neonatal intensive care department: Identification of transmission and intervention. Am J Infect Control 2003;31:424-430
386. Jarvis WR, Highsmith AK, Allen JR, Haley RW. Polymicrobial bacteremia associated with lipid emulsion in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis 1983;2:203-208
387. Gupta A, Della-Latta P, Todd B, et al. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:210-215
388. Reiss I, Borkhardt A, Fussle R, Sziegoleit A, Gortner L. Disinfectant contaminated with Klebsiella oxytoca as a source of sepsis in babies. Lancet 2000;356:310
389. Martinez-Aguilar G, Alpuche-Aranda CM, Anaya C, et al. Outbreak of nosocomial sepsis and pneumonia in a newborn intensive care unit by multiresistant extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae: high impact on mortality. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:725-728
390. Donowitz LG, Marsik FJ, Fisher KA, Wenzel RP. Contaminated breast milk: A source of Klebsiella bacteremia in a newborn intensive care unit. Rev Infect Dis 1981;3:716-720
391. Exner M, Kramer A, Lajoie L, et al. Prevention and control of health care-associated waterborne infections in health care facilities. Am J Infect Control 2005;33:S26-40
392. Stone PW, Gupta A, Loughrey M, et al. Attributable costs and length of stay of an extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae outbreak in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:601-606
393. Stauch M. Ausbruch von ESBL bildenden Klebsiella pneumoniae im Zentrum für Kinderheilkunde Klinikum Bremen Mitte im Jahr 2011 - vorgelegt auf Bitte des Präsidenten des Senats der Freien Hansestadt Bremen. 2011
394. Seliga-Siwecka JP, Kornacka MK. Neonatal outcome of preterm infants born to mothers with abnormal genital tract colonisation and chorioamnionitis: A cohort study. Early Hum Dev 2012;89:271-275
395. Guyot K, Biran V, Doit C, et al. Raman spectroscopic analysis of the clonal and horizontal spread of CTX-M-15-producing Klebsiella pneumoniae in a neonatal intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:2827-2834
396. Crivaro V, Bagattini M, Salza MF, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing Serratia marcescens and Klebsiella pneumoniae acquisition in a neonatal intensive care unit. J Hosp Infect 2007;67:135-141
397. Venezia RA, Scarano FJ, Preston KE, et al. Molecular epidemiology of an SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in enterobacteriaceae isolated from infants in a neonatal intensive care unit. Clin Infect Dis 1995;21:915-923
398. Lohr IH, Rettedal S, Natas OB, et al. Long-term faecal carriage in infants and intra-household transmission of CTX-M-15-producing Klebsiella pneumoniae following a nosocomial outbreak. J Antimicrob Chemother 2013;68:1043-1048
399. Leistner R, Piening B, Gastmeier P, Geffers C, Schwab F. Nosocomial Infections in Very Low Birthweight Infants in Germany: Current Data from the National Surveillance System NEO-KISS. Klin Padiatr 2013;225:75-80
400. Ghorashi Z, Nezami N, Hoseinpour-Feizi H, Ghorashi S, Tabrizi JS. Arthritis, osteomyelitis, septicemia and meningitis caused by Klebsiella in a low-birth-weight newborn: a case report. J Med Case Rep 2011;5:241
401. Haas J, Larson E, Ross B, See B, Saiman L. Epidemiology and diagnosis of hospital-acquired conjunctivitis among neonatal intensive care unit patients. Pediatr Infect Dis J 2005;24:586-589
402. Peterson LR. Antibiotic policy and prescribing strategies for therapy of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: the role of piperacillin-tazobactam. Clin Microbiol Infect 2008;14 Suppl 1:181-184
403. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. Clin Microbiol Rev 2012;25:450-470
404. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. Lancet Infect Dis 2009;9:228-236
405. Hague R. What is the threat from extended spectrum {beta}-lactamase-producing organisms in children? Arch Dis Child 2011;96:325-327
406. Trautmann M, Lepper PM, Haller M. Ecology of Pseudomonas aeruginosa in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. Am J Infect Control 2005;33:S41-49
407. Exner M, Kramer A, Kistemann T, Gebel J, Engelhart S. [Water as a reservoir for nosocomial infections in health care facilities, prevention and control]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007;50:302-311
408. Foca M, Jakob K, Whittier S, et al. Endemic Pseudomonas aeruginosa infection in a neonatal intensive care unit. N Engl J Med 2000;343:695-700
409. Foca MD. Pseudomonas aeruginosa infections in the neonatal intensive care unit. Semin Perinatol 2002;26:332-339
410. Jefferies JM, Cooper T, Yam T, Clarke SC. Pseudomonas aeruginosa outbreaks in the neonatal intensive care unit--a systematic review of risk factors and environmental sources. J Med Microbiol 2012;61:1052-1061
411. Crivaro V, Di Popolo A, Caprio A, et al. Pseudomonas aeruginosa in a neonatal intensive care unit: molecular epidemiology and infection control measures. BMC Infect Dis 2009;9:70
412. Simon A, Krawtschenko O, Reiffert SM, et al. Outbreaks of Pseudomonas aeruginosa in pediatric patients - Clinical aspects, risk factors and management. Journal of Pediatric Infectious Diseases 2008;3:249-269
413. Archibald LK, Ramos M, Arduino MJ, et al. Enterobacter cloacae and Pseudomonas aeruginosa polymicrobial bloodstream infections traced to extrinsic contamination of a dextrose multidose vial. J Pediatr 1998;133:640-644
414. Majumdar S, Kirby A, Berry N, et al. An outbreak of imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa in an intensive care unit. J Hosp Infect 2004;58:160-161
415. Hota S, Hirji Z, Stockton K, et al. Outbreak of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa colonization and infection secondary to imperfect intensive care unit room design. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:25-33
416. Moolenaar RL, Crutcher JM, San Joaquin VH, et al. A prolonged outbreak of Pseudomonas aeruginosa in a neonatal intensive care unit: did staff fingernails play a role in disease transmission? Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:80-85
417. Sanchez-Carrillo C, Padilla B, Marin M, et al. Contaminated feeding bottles: the source of an outbreak of Pseudomonas aeruginosa infections in a neonatal intensive care unit. Am J Infect Control 2009;37:150-154
418. Gras-Le Guen C, Lepelletier D, Debillon T, et al. Contamination of a milk bank pasteuriser causing a Pseudomonas aeruginosa outbreak in a neonatal intensive care unit. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:F434-435
419. Cordero L, Ayers LW, Davis K. Neonatal airway colonization with gram-negative bacilli: association with severity of bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Infect Dis J 1997;16:18-23
420. Kobayashi H. Airway biofilms: implications for pathogenesis and therapy of respiratory tract infections. Treat Respir Med 2005;4:241-253
421. Hu HB, Huang HJ, Peng QY, Lu J, Lei XY. Prospective study of colonization and infection because of Pseudomonas aeruginosa in mechanically ventilated patients at a neonatal intensive care unit in China. Am J Infect Control 2010;38:746-750
422. Toltzis P. Antibiotic-resistant gram-negative bacteria in hospitalized children. Clin Lab Med 2004;24:363-380
423. Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, Olsen MA, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes. Pediatrics 2003;112:1283-1289
424. Garland SM, Mackay S, Tabrizi S, Jacobs S. Pseudomonas aeruginosa outbreak associated with a contaminated blood-gas analyser in a neonatal intensive care unit. J Hosp Infect 1996;33:145-151
425. Bradley JS, Jackson MA. The use of systemic and topical fluoroquinolones. Pediatrics 2011;128:e1034-1045
426. Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. Arch Dis Child 2011;96:874-880

427. Drossou-Agakidou V, Roilides E, Papakyriakidou-Koliouska P, et al. Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to one year. Pediatr Infect Dis J 2004;23:346-349
428. Belet N, Haciomeroglu P, Kucukoduk S. Ciprofloxacin treatment in newborns with multi-drug-resistant nosocomial Pseudomonas infections. Biol Neonate 2004;85:263-268
429. Tamma PD, Lee CK. Use of colistin in children. Pediatr Infect Dis J 2009;28:534-535
430. Tamma PD, Newland JG, Pannaraj PS, et al. The Use of Intravenous Colistin among Children in the United States: Results from a Multicenter, Case-Series. Pediatr Infect Dis J 2013;32:17-22
431. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksal N, Ozkan H, Cetinkaya M. Colistimethate sodium therapy for multidrug-resistant isolates in pediatric patients. Pediatr Int 2010;52:410-414
432. Iosifidis E, Antachopoulos C, Ioannidou M, et al. Colistin administration to pediatric and neonatal patients. Eur J Pediatr 2010;169:867-874
433. Jajoo M, Kumar V, Jain M, Kumari S, Manchanda V. Intravenous colistin administration in neonates. Pediatr Infect Dis J 2011;30:218-221
434. Celik IH, Oguz SS, Demirel G, Erdeve O, Dilmen U. Outcome of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa treated with aerosolized colistin in neonates: a retrospective chart review. Eur J Pediatr 2012;171:311-316
435. Logan LK. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: an emerging problem in children. Clin Infect Dis 2012;55:852-859
436. Graham PL, 3rd, Begg MD, Larson E, et al. Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 2006;25:113-117
437. Sarvikivi E, Lyytikainen O, Salmenlinna S, et al. Clustering of Serratia marcescens infections in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:723-729
438. Milisavljevic V, Wu F, Larson E, et al. Molecular epidemiology of Serratia marcescens outbreaks in two neonatal intensive care units. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:719-721
439. Gransden WR, Webster M, French GL, Phillips I. An outbreak of Serratia marcescens transmitted by contaminated breast pumps in a special care baby unit. J Hosp Infect 1986;7:149-154
440. Fleisch F, Zimmermann-Baer U, Zbinden R, et al. Three consecutive outbreaks of Serratia marcescens in a neonatal intensive care unit. Clin Infect Dis 2002;34:767-773
441. Rabier V, Bataillon S, Jolivet-Gougeon A, et al. Hand washing soap as a source of neonatal Serratia marcescens outbreak. Acta Paediatr 2008;97:1381-1385
442. Friedman ND, Kotsanas D, Brett J, Billah B, Korman TM. Investigation of an outbreak of Serratia marcescens in a neonatal unit via a case-control study and molecular typing. Am J Infect Control 2008;36:22-28
443. Parm U, Metsvaht T, Sepp E, et al. Impact of empiric antibiotic regimen on bowel colonization in neonates with suspected early onset sepsis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:807-816
444. Jang TN, Fung CP, Yang TL, et al. Use of pulsed-field gel electrophoresis to investigate an outbreak of Serratia marcescens infection in a neonatal intensive care unit. J Hosp Infect 2001;48:13-19
445. Maragakis LL, Winkler A, Tucker MG, et al. Outbreak of Multidrug-Resistant Serratia marcescens Infection in a Neonatal Intensive Care Unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:418-423
446. Al Jarousha AM, El Qouqa IA, El Jadba AH, Al Afifi AS. An outbreak of Serratia marcescens septicaemia in neonatal intensive care unit in Gaza City, Palestine. J Hosp Infect 2008;70:119-126
447. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Case-control analysis of endemic Serratia marcescens bacteremia in a neonatal intensive care unit. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:F120-126
448. Berger A, Rohrmeister K, Haiden N, et al. Serratia marcescens in the neonatal intensive care unit: re-emphasis of the potentially devastating sequelae. Wien Klin Wochenschr 2002;114:1017-1022
449. David MD, Weller TM, Lambert P, Fraise AP. An outbreak of Serratia marcescens on the neonatal unit: a tale of two clones. J Hosp Infect 2006;63:27-33
450. Falagas ME, Giannopoulou K, Kokolakis G, Rafailidis PI. Fosfomycin: Use Beyond Urinary Tract and Gastrointestinal Infections. Clin Infect Dis 2008;46:1069-1077
451. Hermes J, Jansen A, Geipel U, et al. [Multi-dose packaging of drugs as the causative vehicle for multidrug-resistant Enterobacter cloacae: new results from a case-control study]. Gesundheitswesen 2011;73:778-783
452. van Ogtrop ML, van Zoeren-Grobben D, Verbakel-Salomons EM, van Boven CP. Serratia marcescens infections in neonatal departments: description of an outbreak and review of the literature. J Hosp Infect 1997;36:95-103
453. Toltzis P, Dul MJ, Hoyen C, et al. The effect of antibiotic rotation on colonization with antibiotic-resistant bacilli in a neonatal intensive care unit. Pediatrics 2002;110:707-711
454. Henker J, Laass M, Blokhin BM, et al. The probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917 (EcN) stops acute diarrhoea in infants and toddlers. Eur J Pediatr 2007;166:311-318
455. Henker J, Laass MW, Blokhin BM, et al. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 versus placebo for treating diarrhea of greater than 4 days duration in infants and toddlers. Pediatr Infect Dis J 2008;27:494-499
456. Steppberger K, Walter S, Claros MC, et al. Nosocomial neonatal outbreak of Serratia marcescens - analysis of pathogens by pulsed field gel electrophoresis and polymerase chain reaction. Infection 2002;30:277-281
457. Tschudin-Sutter S, Frei R, Battegay M, Hoesli I, Widmer AF. Extended spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in neonatal care unit. Emerg Infect Dis 2010;16:1758-1760
458. Chen CJ, Starr CE. Epidemiology of gram-negative conjunctivitis in neonatal intensive care unit patients. Am J Ophthalmol 2008;145:966-970
459. Moissenet D, Salauze B, Clermont O, et al. Meningitis caused by Escherichia coli producing TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase within an extensive outbreak in a neonatal ward: epidemiological investigation and characterization of the strain. J Clin Microbiol 2010;48:2459-2463
460. Oteo J, Cercenado E, Fernandez-Romero S, et al. Extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli as a cause of pediatric infections: report of a neonatal intensive care unit outbreak due to a CTX-M-14-producing strain. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:54-58
461. Cordero L, Rau R, Taylor D, Ayers LW. Enteric gram-negative bacilli bloodstream infections: 17 years‘ experience in a neonatal intensive care unit. Am J Infect Control 2004;32:189-195
462. Giuffre M, Cipolla D, Bonura C, et al. Outbreak of colonizations by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli sequence type 131 in a neonatal intensive care unit, Italy. Antimicrob Resist Infect Control 2013;2:8
463. Healy B, Cooney S, O‘Brien S, et al. Cronobacter (Enterobacter sakazakii): an opportunistic foodborne pathogen. Foodborne Pathog Dis 2010;7:339-350
464. Friedemann M. Epidemiology of invasive neonatal Cronobacter (Enterobacter sakazakii) infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28:1297-1304
465. Friedemann M. [Enterobacter sakazakii in powdered infant formula]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2008;51:664-674
466. Edelson-Mammel SG, Porteous MK, Buchanan RL. Survival of Enterobacter sakazakii in a dehydrated powdered infant formula. J Food Prot 2005;68:1900-1902
467. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Lemons JA. Enterobacter sakazakii is a rare cause of neonatal septicemia or meningitis in VLBW infants. J Pediatr 2004;144:821-823
468. Caubilla-Barron J, Hurrell E, Townsend S, et al. Genotypic and phenotypic analysis of Enterobacter sakazakii strains from an outbreak resulting in fatalities in a neonatal intensive care unit in France. J Clin Microbiol 2007;45:3979-3985
469. Larson EL, Albrecht S, O‘Keefe M. Hand hygiene behavior in a pediatric emergency department and a pediatric intensive care unit: comparison of use of 2 dispenser systems. Am J Crit Care 2005;14:304-311; quiz 312
470. Shi ZY, Liu PY, Lau YJ, Lin YH, Hu BS. Epidemiological typing of isolates from an outbreak of infection with multidrug-resistant Enterobacter cloacae by repetitive extragenic palindromic unit b1-primed PCR and pulsed-field gel electrophoresis. J Clin Microbiol 1996;34:2784-2790
471. van den Berg RW, Claahsen HL, Niessen M, et al. Enterobacter cloacae outbreak in the NICU related to disinfected thermometers. J Hosp Infect 2000;45:29-34
472. Lacey SL, Want SV. An outbreak of Enterobacter cloacae associated with contamination of a blood gas machine. J Infect 1995;30:223-226
473. Tresoldi AT, Padoveze MC, Trabasso P, et al. Enterobacter cloacae sepsis outbreak in a newborn unit caused by contaminated total parenteral nutrition solution. Am J Infect Control 2000;28:258-261
474. Fok TF, Lee CH, Wong EM, et al. Risk factors for Enterobacter septicemia in a neonatal unit: case-control study. Clin Infect Dis 1998;27:1204-1209
475. Matsaniotis NS, Syriopoulou VP, Theodoridou MC, Tzanetou KG, Mostrou GI. Enterobacter sepsis in infants and children due to contaminated intravenous fluids. Infect Control 1984;5:471-477

476. Dalben M, Varkulja G, Basso M, et al. Investigation of an outbreak of Enterobacter cloacae in a neonatal unit and review of the literature. J Hosp Infect 2008;70:7-14
477. Bhakdi S, Kramer I, Siegel E, Jansen B, Exner M. Use of quantitative microbiological analyses to trace origin of contamination of parenteral nutrition solutions. Med Microbiol Immunol 2012;201:231-237
478. Archibald LK, Manning ML, Bell LM, et al. Patient density, nurse-to-patient ratio and nosocomial infection risk in a pediatric cardiac intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 1997;16:1045-1048
479. Gray J, Hobbs PM. Management of outbreaks of Gram-negative bacteria in neonatal units. J Hosp Infect 2002;52:317-318
480. van Rossem MC, de Waal WJ, van Hannen EJ, et al. Enterobacter colonisation in newborn infants: predictors, follow-up and implications for infection control. J Hosp Infect 2007;67:142-148
481. Verweij PE, Van Belkum A, Melchers WJ, et al. Interrepeat fingerprinting of third-generation cephalosporin-resistant Enterobacter cloacae isolated during an outbreak in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:25-29
482. Kuboyama RH, de Oliveira HB, Moretti-Branchini ML. Molecular epidemiology of systemic infection caused by Enterobacter cloacae in a high-risk neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:490-494
483. Oteo J, Cercenado E, Vindel A, et al. Outbreak of a multidrug-resistant CTX-M-15-producing Enterobacter cloacae in a neonatal intensive care unit. J Med Microbiol 2013;62:571-575
484. Acolet D, Ahmet Z, Houang E, Hurley R, Kaufmann ME. Enterobacter cloacae in a neonatal intensive care unit: account of an outbreak and its relationship to use of third generation cephalosporins. J Hosp Infect 1994;28:273-286
485. Maragakis LL, Perl TM. Acinetobacter baumannii: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. Clin Infect Dis 2008;46:1254-1263
486. Visca P, Seifert H, Towner KJ. Acinetobacter infection - an emerging threat to human health. IUBMB Life 2011;63:1048-1054
487. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev 2008;21:538-582
488. Hu J, Robinson JL. Systematic review of invasive Acinetobacter infections in children. Can J Infect Dis Med Microbiol 2010;21:83-88
489. Jawad A, Seifert H, Snelling AM, Heritage J, Hawkey PM. Survival of Acinetobacter baumannii on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. J Clin Microbiol 1998;36:1938-1941
490. Strassle P, Thom KA, Johnsonm JK, et al. The effect of terminal cleaning on environmental contamination rates of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Am J Infect Control 2012;40:1005-1007
491. Hota B. Contamination, disinfection, and cross-colonization: are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection? Clin Infect Dis 2004;39:1182-1189
492. Dancer SJ. The role of environmental cleaning in the control of hospital-acquired infection. J Hosp Infect 2009;73:378-385
493. Dancer SJ. Control of transmission of infection in hospitals requires more than clean hands. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:958-960
494. Wisplinghoff H, Schmitt R, Wohrmann A, Stefanik D, Seifert H. Resistance to disinfectants in epidemiologically defined clinical isolates of Acinetobacter baumannii. J Hosp Infect 2007;66:174-181
495. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen -Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2012;55:1311-1354
496. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut. Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2012;55:1244-1310
497. Brooks SE, Walczak MA, Hameed R, Coonan P. Chlorhexidine resistance in antibiotic-resistant bacteria isolated from the surfaces of dispensers of soap containing chlorhexidine. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:692-695
498. Villegas MV, Hartstein AI. Acinetobacter outbreaks, 1977-2000. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:284-295
499. Pillay T, Pillay DG, Adhikari M, Pillay A, Sturm AW. An outbreak of neonatal infection with Acinetobacter linked to contaminated suction catheters. J Hosp Infect 1999;43:299-304
500. Simmonds A, Munoz J, Aguero-Rosenfeld M, et al. Outbreak of Acinetobacter infection in extremely low birth weight neonates. Pediatr Infect Dis J 2009;28:210-214
501. Touati A, Achour W, Cherif A, et al. Outbreak of Acinetobacter baumannii in a neonatal intensive care unit: antimicrobial susceptibility and genotyping analysis. Ann Epidemiol 2009;19:372-378
502. von Dolinger de Brito D, Oliveira EJ, Abdallah VO, da Costa Darini AL, Filho PP. An outbreak of Acinetobacter baumannii septicemia in a neonatal intensive care unit of a university hospital in Brazil. Braz J Infect Dis 2005;9:301-309
503. Thatrimontrichai A, Apisarnthanarak A, Chanvitan P, et al. Risk Factors and Outcomes of Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Bacteremia in Neonatal Intensive Care Unit: A Case-Case-Control Study. Pediatr Infect Dis J 2013;32:140-145
504. Das P, Singh AK, Pal T, et al. Colonization of the gut with Gram-negative bacilli, its association with neonatal sepsis and its clinical relevance in a developing country. J Med Microbiol 2011;60:1651-1660
505. De Luca M, Angelino G, Carducci FI, et al. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infection in children. BMJ Case Rep 2011;10.1136/bcr.02.2011.3807
506. Brauers J, Frank U, Kresken M, Rodloff AC, Seifert H. Activities of various beta-lactams and beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations against Acinetobacter baumannii and Acinetobacter DNA group 3 strains. Clin Microbiol Infect 2005;11:24-30
507. Nakwan N, Wannaro J, Thongmak T, et al. Safety in treatment of ventilator-associated pneumonia due to extensive drug-resistant Acinetobacter baumannii with aerosolized colistin in neonates: A preliminary report. Pediatr Pulmonol 2011;46:60-66
508. Podbielski A, Mauch H, Herrmann M, Kniehl E, Rüssmann H. DGHM MIQ 13 a und 13b Infektionen des Mundes und der oberen Atemwege, TEIL I und Teil II. Elsevier Verlag - Urban & Fischer 2010:ISBN: 978-973-437-41595-41591
509. Hogardt M, Häußler S, Balke B, et al. MiQ 24/2006 Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards. Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose. Expertengremium Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI, Prof. R. Berner). Urban Fischer Verlag, München 2006
510. Murk JL, Heddema ER, Hess DL, et al. Enrichment broth improved detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing bacteria in throat and rectal surveillance cultures of samples from patients in intensive care units. J Clin Microbiol 2009;47:1885-1887
511. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.1; April 2010. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/index.html
512. Gmyrek D, Koch R, Vogtmann C, Kaiser A, Friedrich A. [Risk-adjusted assessment: late-onset infection in neonates]. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 2011;105:124-132