

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck
Komm. Direktorin: PD Dr. U. Thyen

Entwicklung von mikrobieller Besiedlung, Resistenzverhalten
sowie Häufigkeit und Erregerspektrum nosokomialer
Septikämien bei Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht
unter einer niedrigdosierten Gabe von Glykopeptiden zur
Prophylaxe gram-positiver und Cefixim bei
Stuhlkontamination zur Prophylaxe gram-negativer
nosokomialer Infektionen.

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Marc Janauschek

aus Melle

Lübeck 2004

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Jens Christian Möller

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Matthias Maaß

Tag der mündlichen Prüfung:

18.03.2005

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

18.03.2005

gez. Prof. Dr. med. Peter Dominiak

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

1.	<u>Einleitung</u>	4
2.	<u>Fragestellungen</u>	7
3.	<u>Patienten, Material und Methoden</u>	8
3.1.	Patienten	8
3.1.1.	Gesamtkollektiv	8
3.1.2.	Sepsispatienten	8
3.2.	Datenerhebung	9
3.3.	Antibiotische Therapie	10
3.4.	Prophylaktische Antibiotikagabe	11
3.4.1.	Prophylaktische Glykopeptid-Gabe	11
3.4.2.	Translokationsprophylaxe mit Cefixim	12
3.5.	Mikrobiologische Diagnostik	14
3.6.	Statistische Auswertung	14
4.	<u>Ergebnisse</u>	16
4.1.	Veränderungen und Charakteristika der mikrobiologischen Isolate	16
4.1.1.	Erregerspektrum	16
4.1.2.	Zeitpunkt des Erstnachweises	18
4.1.3.	Besiedlungscharakteristika	20
4.1.4.	Häufigkeit mikrobiologischer Routineuntersuchungen	22
4.2.	Resistenzlage gram-positiver Erreger	23
4.2.1.	Resistenz gegen Glykopeptid-Antibiotika	23
4.2.2.	Koagulase-negative Staphylokokken	23
4.2.3.	<i>Staphylococcus aureus</i>	25
4.2.4.	Enterokokken	26
4.3.	Resistenzlage gram-negativer Erreger	27
4.3.1.	Enterobakterien	27

4.3.2.	Pseudomonaden	28
4.3.3.	Cefotaxim-Resistenz	29
4.4.	Negative mikrobiologische Befunde	32
4.4.1.	Sepsisverdacht bei negativer Blutkultur	32
4.4.2.	Häufigkeit negativer mikrobiologischer Befunde	33
4.5.	Epidemiologie der nosokomialen Septikämien	34
4.5.1.	Sepsisinzidenz	34
4.5.2.	Sepsiserreger	35
4.5.3.	Inzidenz und Lebensalter	36
4.6.	Septikämien unter Prophylaxe	38
4.6.1.	Gram-positive Septikämien unter Glykopeptid-Prophylaxe	38
4.6.2.	Gram-negative Septikämien unter Translokationsprophylaxe mit Cefixim	39
5.	<u>Literaturübersicht</u>	40
5.1.	Mikrobielle Kolonisation sehr kleiner Frühgeborener	40
5.2.	Nosokomiale Septikämien bei sehr kleinen Frühgeborenen	42
5.3.	Antibiotikaresistenz	45
5.3.1.	Resistenz bei <i>Staphylococcus aureus</i>	45
5.3.2.	Resistenz bei CONS	47
5.3.3.	Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)	48
5.3.4.	Resistenz bei gram-negativen Bakterien	50
5.4.	Prophylaxe nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen	52
5.4.1.	Glykopeptid-Antibiotika zur Prophylaxe katheter-assoziiertes Septikämien durch Koagulase-negative Staphylokokken	52
5.4.2.	Antibiotika zur Prophylaxe gram-negativer Septikämien	54
5.4.3.	Andere Maßnahmen zur Prophylaxe nosokomialer Infektionen	54
6.	<u>Diskussion</u>	57
6.1.	Veränderungen und Charakteristika der mikrobiologischen Isolate	57
6.1.1.	Besiedlungscharakteristika der oberen Atemwege	57

6.1.2. Intestinale Besiedlungscharakteristika	58
6.2. Resistenzlage gram-positiver Erreger	60
6.2.1. Resistenz bei <i>Staphylococcus aureus</i>	60
6.2.2. Resistenz bei CONS	61
6.2.3. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)	63
6.3. Cefotaxim-Resistenz bei Enterobakterien	64
6.4. Negative mikrobiologische Befunde	67
6.4.1. Sepsisverdacht ohne Erregernachweis in der Blutkultur	67
6.4.2. Häufigkeit negativer Surveillance-Kulturen	67
6.5. Epidemiologie der nosokomialen Septikämien	68
6.5.1. Inzidenz und Erregerspektrum	68
6.5.2. Inzidenz und Lebensalter	70
6.6. Septikämien unter Prophylaxe	72
6.6.1. Gram-positive Septikämien unter Glykopeptid-Prophylaxe	72
6.6.2. Gram-negative Septikämien unter Cefixim-Prophylaxe	73
7. <u>Schlussfolgerungen</u>	75
7.1. Glykopeptid-Prophylaxe	75
7.2. Translokationsprophylaxe mit Cefixim	76
8. <u>Zusammenfassung</u>	78
9. <u>Literaturverzeichnis</u>	80
10. <u>Abkürzungsverzeichnis</u>	96
11. <u>Anhang</u>	97
12. <u>Danksagungen</u>	101
13. <u>Lebenslauf</u>	102

1. Einleitung

In den letzten Jahrzehnten hat mit dem Fortschritt der neonatologischen Intensivmedizin die Zahl der überlebenden sehr kleinen Frühgeborenen (< 1500 g Geburtsgewicht) erheblich zugenommen. Die damit einhergehende erhöhte Invasivität der Maßnahmen, die in der Regel lange Hospitalisationsdauer sowie die immunologische Unreife des Frühgeborenen bedingen die besondere Gefährdung dieser Kinder durch nosokomiale Infektionen (7, 61, 72).

Mit Infektionsraten von 16-21 % in großen US-amerikanischen Studien (39, 155) haben diese Infektionen einen bedeutenden Anteil an Morbidität und Mortalität in der genannten Patientengruppe.

Nosokomiale Infektionen imponieren bei sehr kleinen Frühgeborenen meist als Sepsis, seltener als fokale Infektion (65, 113, 148). Klinische Symptome, wenngleich meist unspezifisch, und laborchemische Entzündungsparameter führen zur Diagnose, die durch den Erregernachweis in der Blutkultur gesichert wird. In Abgrenzung zur „early-onset“-Sepsis wird die nosokomiale „late-onset“-Infektion je nach Autor als solche nach Vollendung des zweiten bis vierten Lebenstages definiert (52, 93, 155).

Noch vor 30 Jahren meist als Kontaminanten in Blutkulturen angesehen, gelten Koagulase-negative Staphylokokken (CONS) heute als häufigste Erreger nosokomialer Infektionen bei sehr kleinen Frühgeborenen (65, 153, 155).

Gefürchteter als diese sind nosokomiale Infektionen durch gram-negative Bakterien, die nicht selten fulminant verlaufen und mit einer hohen Letalität behaftet sind (51, 92, 155). Neben Septikämien durch *Staphylococcus aureus* und Enterokokken sind zudem solche durch fakultativ pathogene Mikroorganismen nicht ungewöhnlich (14, 29, 71, 155).

Eine initial eingeleitete, ungezielte antibiotische i.v.-Kombinationstherapie, die dem empirischen Erregerspektrum der Abteilung Rechnung trägt, wird nach Erhalt des Antibiogramms gegebenenfalls diesem angepasst. Überdies können symptomatische Maßnahmen wie Beatmung oder Applikation von Katecholaminen erforderlich werden.

Besondere therapeutische Schwierigkeiten entstehen bei nosokomialen Infektionen durch multiresistente Problemkeime. Als solche sind Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) (87, 108), mehrfachresistente CONS- (87, 108), Enterobakterien- (85, 119, 163) und *Pseudomonas*-Stämme (51, 92, 163) von besonderer Bedeutung. Zudem treten seit 15 Jahren mit zunehmender Häufigkeit Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) in Erscheinung, die sich oft gegenüber sämtlichen kommerziell erhältlichen Antibiotika unempfindlich zeigen (49) und auch zu Septikämien bei sehr kleinen Frühgeborenen führen können (97, 101, 128, 139). Im neonatologischen Intensivpflegebereich wird das Auftreten und die Verbreitung solcher multiresistenten Mikroorganismen durch chemotherapeutischen Selektionsdruck und die Empfänglichkeit der Patienten für Kolonisation und Infektion begünstigt, wobei das medizinische Personal als Überträger fungieren kann.

Nicht selten geht der Infektion eine Kolonisation von Haut, Nabel, Nasopharynx oder Gastrointestinaltrakt mit dem auslösenden Erreger voraus. Am Ende der ersten Lebenswoche ist die Haut des Frühgeborenen regelmäßig mit CONS besiedelt (30, 81, 132). Überdies kann dabei unter dem Einsatz von Breitband-Antibiotika die Selektion multiresistenter Stämme erfolgen, die in den meisten Fällen zur Biofilmproduktion auf prothetischen Oberflächen befähigt sind (30, 115), mittels dessen sie sich humoraler und zellulärer Abwehr sowie der Wirkung von Chemotherapeutika entziehen können. Diese Stämme zeigen sich häufig verantwortlich für die intraluminale Kolonisation peripherer und insbesondere zentralvenöser Gefäßkatheter oder ventrikulärer Shuntsysteme, die dann Ausgangspunkt einer Bakteriämie mit der Notwendigkeit der Katheterentfernung sein können (60). Begünstigt und beschleunigt wird dieser Mechanismus durch über die Gefäßkatheter applizierte lipidhaltige Nährlösungen (47, 65, 153).

Das nosokomiale Infektionsrisiko sehr kleiner Frühgeborener nimmt mit steigendem Einsatz invasiver Techniken sowie mit abnehmendem Geburtsgewicht und Gestationsalter zu (39, 47, 60, 155).

Als weitere Risikofaktoren werden eine vorangegangene antibiotische Therapie (46, 65) und das Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis eingestuft (39, 155).

Ende der 1980er Jahre wurde an der Klinik für Pädiatrie der Universität zu Lübeck begonnen, verschiedene Strategien zur Reduktion der nosokomialen

Infektionsrate bei sehr kleinen Frühgeborenen, die zu diesem Zeitpunkt 22-26 % betrug und fast ausschließlich CONS zuzuschreiben war, zu untersuchen.

Die in einer ersten Studienphase eingeführten strengen hygienischen Isolationsmaßnahmen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Sepsisinzidenz (104). In der zweiten Studienphase wurde in einer klinisch kontrollierten, randomisierten Studie niedrigdosiertes Vancomycin prophylaktisch i.v. appliziert, wodurch sich die CONS-Infektionsrate signifikant reduzieren ließ (103, 104). Gleichzeitig führte die Beobachtung, dass im Studienzeitraum allen gram-negativen Septikämien eine Stuhlkontamination mit dem auslösenden Erreger voranging, zu der Annahme, dass hier eine Translokation von Keimen durch die Darmwand eine pathogenetisch entscheidende Rolle spiele. Daraufhin wurde in einer dritten Studienphase die prophylaktische orale Gabe von Cefixim bei Vorliegen einer Stuhlbesiedlung mit gram-negativen Erregern untersucht. Gleichzeitig wurde die parenterale Vancomycin-Prophylaxe nach o.g. Protokoll fortgeführt. Die Inzidenz gram-negativer Septikämien konnte auf diese Weise gegenüber den ersten zwei Studienphasen signifikant gesenkt werden (105). Nosokomiale Infektionen durch CONS traten unter Vancomycin nicht auf. Zudem wurden weder Nebenwirkungen, noch Resistenz gram-positiver Keime gegenüber diesem Glykopeptid-Antibiotikum beobachtet (104). In einer vierten Phase konnte schließlich in einer klinisch kontrollierten Vergleichsstudie gezeigt werden, dass Teicoplanin niedrigdosiert zur Prophylaxe nosokomialer Infektionen durch CONS ebenso gut geeignet ist, wie Vancomycin (106).

Am Ende dieser Studie war nach fast vier Jahren des prophylaktischen Einsatzes von Glykopeptid-Antibiotika kein Fall einer bewiesenen Sepsis durch CONS unter diesem Regime registriert worden.

Die vorliegende Studie überblickt mehr als 7 Jahre antibiotische Prophylaxe bei sehr kleinen Frühgeborenen an der Klinik für Pädiatrie der Universität zu Lübeck und dokumentiert die Entwicklung epidemiologischer und mikrobiologischer Parameter in diesem Zeitraum. Sie soll klären, inwieweit sich die prophylaktischen antibiotischen Regimes auf die mikrobielle Besiedlung, die Resistenzmuster der isolierten Organismen sowie Häufigkeit und Erregerspektrum nosokomialer Septikämien ausgewirkt haben.

2. Fragestellungen

1. Sind innerhalb des Erfassungszeitraums Veränderungen in der Zusammensetzung bakteriologischer Isolate von sehr kleinen Frühgeborenen aufgetreten ?
2. Ändert sich die Resistenzlage gram-positiver Erreger, insbesondere bezüglich Vancomycin, unter einer prophylaktischen Behandlung mit Glykopeptid-Antibiotika von sehr kleinen Frühgeborenen mit i.v.-Zugang ?
3. Ändert sich das Resistenzverhalten gram-negativer Erreger unter einer Translokationsprophylaxe mit Cefixim bei sehr kleinen Frühgeborenen mit intestinaler Besiedlung durch Enterobakterien ?
4. Wie verhält sich die Zahl von Episoden vermuteter nosokomialer Septikämien ohne Keimnachweis sowie der Anteil negativer Befunde in mikrobiologischen Routineuntersuchungen vor und nach Einführung der o.g. prophylaktisch-antibiotischen Behandlungsregimes ?
5. Hat der prophylaktische Einsatz von Antibiotika bei sehr kleinen Frühgeborenen die nosokomiale Sepsisinzidenz dauerhaft senken können ?
6. Kam es zu Septikämien durch gram-positive Erreger unter prophylaktischer Gabe von Vancomycin oder Teicoplanin bzw. durch gram-negative Keime unter Translokationsprophylaxe mit Cefixim ?

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

3.1.1. Gesamtkollektiv

Die retrospektive Studie schließt insgesamt 449 sehr kleine Frühgeborene (Geburtsgewicht < 1500 g), die in den Jahren 1990 bis 1997 auf der Intensiv- oder Neugeborenenstation der hiesigen Universitäts-Kinder- oder -Frauenklinik aufgenommen wurden, ein. 141 davon waren extrem kleine Frühgeborene (Geburtsgewicht < 1000 g), 128 Mehrlingsgeborene.

Fünf der Patienten wurden nicht in den ersten 48 Stunden nach Geburt aufgenommen, spätestens jedoch am neunten Lebenstag.

49 Kinder wurden vorzeitig in eine andere Klinik verlegt, 37 verstarben, davon acht am ersten Lebenstag.

Weitere 17 sehr kleine Frühgeborene konnten nicht in die Studie aufgenommen werden, da deren Akten nicht oder nur unvollständig vorlagen.

Namen, Geburtsdaten und Geburtsgewichte der 216 männlichen und 233 weiblichen Patienten wurden entweder den Stationsbüchern oder vorliegenden Aufnahmelisten entnommen.

Lage und Streuung verschiedener kindlicher Variablen sind der Tab. 6 im Anhang zu entnehmen.

3.1.2. Sepsispatienten

54 Patienten (32 Mädchen und 22 Jungen) erkrankten an 62 nachgewiesenen nosokomialen Sepsisepisoden. Diese galten als gesichert, wenn nach dem vollendeten zweiten Lebenstag bei entsprechenden klinischen Symptomen der CRP-Wert mindestens 20 mg/l erreichte und sich ein Erreger in der Blutkultur nachweisen ließ.

Als Sepsisverdacht galt hingegen das Zusammentreffen von klinischem Bild einer Sepsis mit entweder fehlendem Erregernachweis bei einem CRP-Wert von

mindestens 20 mg/l oder einem Erregernachweis bei einem CRP unter 20 mg/l. Dieses Ereignis trat in 65 Fällen bei 59 Patienten auf.

Tab. 7 im Anhang zeigt analog zur Tab. 6 dieselben Patientenvariablen für die Sepsispatienten und die übrigen Patienten gegenübergestellt.

3.2. Datenerhebung

Alle erhobenen Daten wurden den Patientenakten entnommen. Neben feststehenden Patientendaten (Tab. 1a) wurden mittels eines zeitlich fortlaufenden Erfassungsbogens verschiedene Variablen von der Aufnahme bis zu Entlassung, Verlegung oder Tod des Patienten verfolgt (Tab. 1b).

Tab. 1. Retrospektiv erfasste Variablen.

a)
Geburtsdatum
Geschlecht
Geburtsgewicht
Gestationsalter
<i>Apgar-Wert (nach 1, 5, 10 Minuten)</i>
<i>Pränatale Risikofaktoren</i>
Diagnosen
CRIB (clinical risk index for babies) score (74, s. Tab. 8 im Anhang)
Entlassung/ Verlegung/ Tod

b)

Station

Gewicht

Ernährung (enteral/ parenteral)

Beatmung

Antibiotikaphylaxe mit Dosierung

Katheter und Drainagen

Infektionen/ Infektionsverdacht

CRP im Serum

Mikrobiologische Befunde mit Antibiogramm *

Antibiotische Therapie

Bestimmte Medikamente (Steroide, Katecholamine, Surfactant, Blutprodukte)

Operationen und invasive diagnostische Eingriffe

* Bei der Erfassung der mikrobiologischen Befunde aus dem Jahr 1990 wurden auch die Isolate von jenen sehr kleinen Frühgeborenen berücksichtigt, die bereits vor dem 01.01.1990 stationär aufgenommen wurden.

Die kursiv gedruckten Variablen wurden zwar zusätzlich bei der Aktendurchsicht erhoben, fanden jedoch in der Auswertung keine Berücksichtigung.

3.3. Antibiotische Therapie

Im Anschluss an die Erstversorgung erfolgte bei den Patienten die Einschätzung des Risikos, eine „early-onset“-Sepsis zu entwickeln. Dabei wurden vorzeitiger Blasensprung, Amnioninfektion, grünliches Fruchtwasser und Fieber unter der Geburt als mütterliche, sowie Geburtsgewicht, Gestationsalter, protrazierter Geburtsverlauf, Apgar-Wert, pH-Wert im Nabelschnurblut, Verdacht einer

Mekoniumaspiration, Atemnotsyndrom und pathologische Blutbildveränderungen als kindliche Faktoren herangezogen.

Bei erhöhtem Risiko erfolgte eine „early-onset“-Therapie mit Penicillin G, Gentamicin und Cefuroxim, wobei letzteres 1991 durch Amoxicillin und dieses wiederum 1993 durch Ampicillin ersetzt wurde.

Diese Therapie wurde, unter Berücksichtigung der Untersuchungsergebnisse der in den ersten Lebensstunden durchgeführten Abstriche von Rachen, Ohr und Analbereich, bei vorliegendem negativen Blutkulturbefund und normalen laborchemischen Entzündungsparametern beendet.

Im Falle eines klinischen Sepsisverdachtes im weiteren Verlauf wurde eine antimikrobielle Therapie eingeleitet, die dem empirischen Erregerspektrum der betreffenden Stationen Rechnung trug. Abhängig davon, ob eine Infektion mit gram-negativen oder gram-positiven Erregern wahrscheinlicher erschien, wurde Cefotaxim entweder mit Gentamicin oder mit Vancomycin kombiniert. Bei Verdacht einer Beteiligung anaerober Keime wurde die Therapie durch Metronidazol ergänzt. Gegebenenfalls erfolgte die Anpassung der antibiotischen Medikation nach Vorliegen eines Antibiogramms.

3.4. Prophylaktische Antibiotikagabe

3.4.1. Prophylaktische Glykopeptid-Gabe

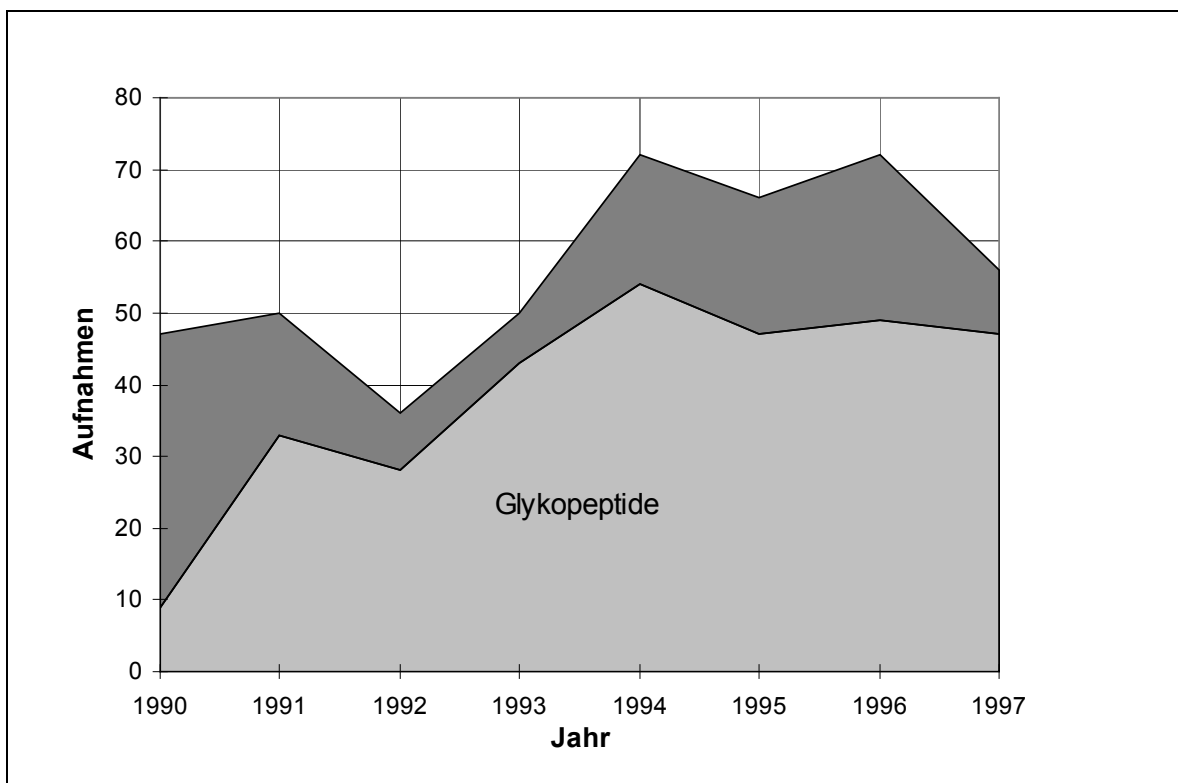
Im Rahmen einer klinischen Studie wurde 1990/91 die Effizienz einer prophylaktischen Vancomycin-Gabe (Vancomycin CP Lilly, Lilly Deutschland GmbH, Giessen) zur Verhinderung nosokomialer Septikämien durch Koagulase-negative Staphylokokken bei sehr kleinen Frühgeborenen untersucht (103, 104). Verabreicht wurden zweimal täglich 5 mg/kg i.v., begonnen nach dem Absetzen einer etwaigen antibiotischen Therapie einer „early-onset“-Sepsis, andernfalls frühestens am vierten Lebenstag. Beim Auftreten einer Septikämie unter Prophylaxe, bei Erreichen eines Gewichtes von 1500 g oder wenn ein i.v.-Zugang nicht länger benötigt wurde, wurde Vancomycin abgesetzt.

Dieses Regime führte zu einer signifikanten Abnahme der Inzidenz nosokomialer Septikämien durch CONS und wurde nach Abschluss der Studie beibehalten.

In einer weiteren prospektiven Studie 1993/94 erwies sich Teicoplanin (Targocid, Lederle, Wolfratshausen) im Vergleich mit Vancomycin als gleichwertig zur Prophylaxe von nosokomialen Septikämien durch CONS bei sehr kleinen Frühgeborenen (106). Bei einmal täglicher Gabe von 5 mg/kg i.v. wurde die prophylaktische Teicoplanin-Gabe seitdem bevorzugt.

Insgesamt wurden 310 der in diese Studie eingeschlossenen Patienten prophylaktisch Glykopeptid-Antibiotika verabreicht (Abb.1).

Abb. 1. Prophylaktische Glykopeptid-Gabe.



3.4.2. Translokationsprophylaxe mit Cefixim

Nachdem sich zuvor beobachten ließ, dass annähernd die Hälfte aller sehr kleinen Frühgeborenen, die gram-negative Erreger im Stuhl aufwiesen, im weiteren Verlauf eine gram-negative Sepsis entwickelten, wurde 1991 die Wirksamkeit einer Prophylaxe mit Cefixim (Cephoral, Merck, Darmstadt) bei Kontamination des Stuhls mit gram-negativen Keimen in einer klinischen Studie untersucht (104, 105). Dieser zugrunde lag die Hypothese, dass die erwähnten

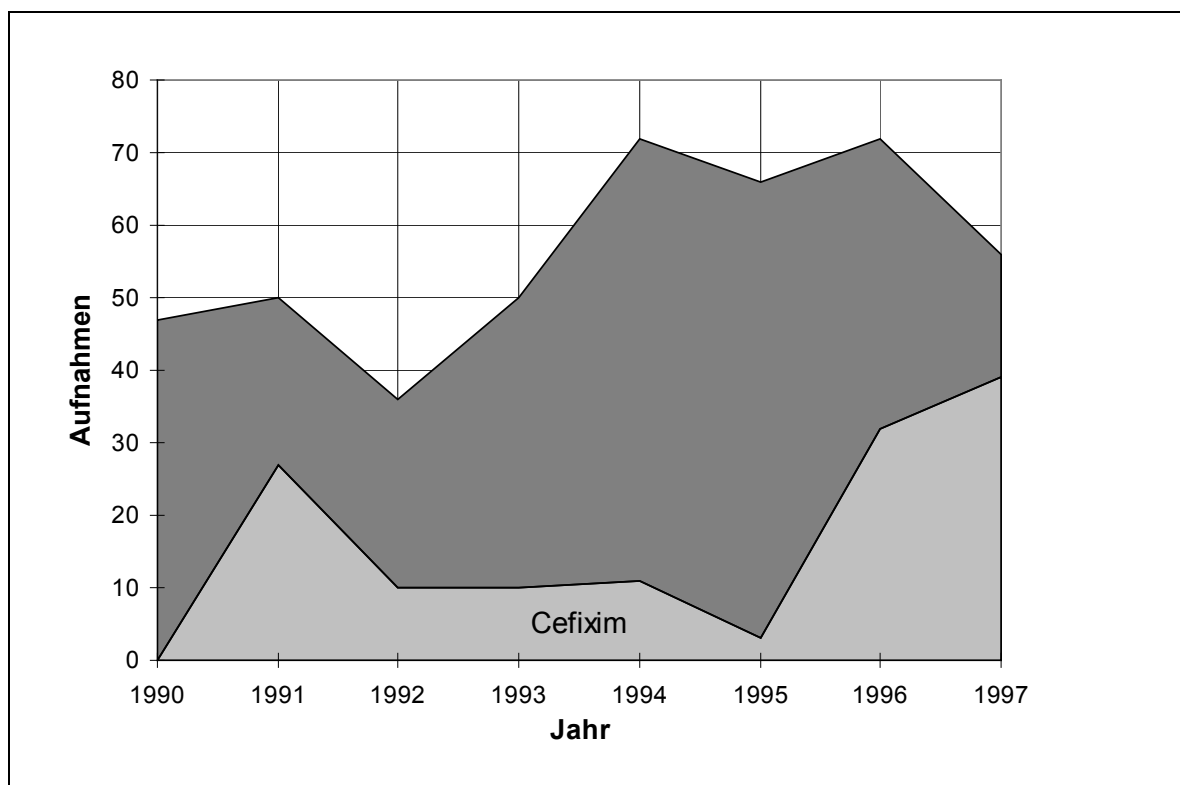
septischen Episoden Folge einer Translokation der Erreger durch die Darmwand seien.

Bis zum Erreichen eines Gewichtes von 2000 g wurde diesen Kindern unter regelmäßiger mikrobiologischer Kontrolle des Stuhlbefundes einmal täglich 16 mg/kg Cefixim p.o. verabreicht.

Da unter dieser Prophylaxe während der Studie keine gram-negativen Septikämien mit vorangegangener Stuhlkontamination mehr auftraten, wurde diese auch weiterhin angewandt.

132 der in diese Studie aufgenommenen Kinder erhielten diese Prophylaxe (Abb. 2).

Abb. 2. Translokationsprophylaxe mit Cefixim.



3.5. Mikrobiologische Diagnostik

Bei klinischem Sepsisverdacht wurde den Patienten Blut zur mikrobiologischen Diagnostik entnommen. Dazu wurde unter Verwendung steriler Handschuhe und nach mehrmaliger Hautdesinfektion eine periphere Vene punktiert und das gewonnene Blut nach den Maßgaben des Herstellers in eine Blutkulturflasche (Liquoid Roche, Grenzach/ Wyhlen; ab 1996: Bactec Péds Plus, Becton Dickinson Europe, Meylan Cedex) eingebracht.

Nach umgehendem Transport in das Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität zu Lübeck erfolgte dort die Bebrütung bei 35°C bei gleichzeitiger CO₂-Messung durch Fluoreszenzverfahren (ab 1996: Bactec 9240, Becton Dickinson Europe, Meylan Cedex).

Von positiven Blutkulturen wurde zunächst ein Gram-Präparat zur mikroskopischen Untersuchung angefertigt. In Abhängigkeit davon erfolgten dann Ausstrich und Bebrütung auf verschiedenen Nährböden.

Die weitere Differenzierung wurde mit Hilfe unterschiedlicher Api-Testsysteme (Bio Mérieux, Marcy-l'Étoile) vorgenommen. Bei Staphylokokken-Stämmen wurde zuvor die Plasmakoagulase-Reaktion geprüft.

Die Resistenzprüfung wurde mit dem Agardiffusionstest (Antibiotika-Testplättchen: Becton Dickinson Europe, Meylan Cedex; Müller-Hinton-Agar) vorgenommen.

Mittels sterilen Absaugens mit Einmalkathetern gewonnene Trachealsekretproben wurden für 48, Stuhlkulturen für 24 Stunden auf verschiedenen Nährböden bebrütet. Die weitere biochemische Differenzierung und die Resistenzprüfung erfolgte in oben genannter Weise.

3.6. Statistische Auswertung

Zum Globalvergleich von mehr als zwei Verteilungen mit abhängigen Stichproben wurde der Friedman-Test (55) herangezogen. In allen Fällen wurde die Nullhypothese nicht abgelehnt und eine Durchführung multipler Vergleiche nicht notwendig.

Für prozentuale Anteile wurden die exakten Vertrauensgrenzen nach der Binomialverteilung anhand von Tabellen (36) ermittelt, im Text angegeben als 95 %-Vertrauensbereich (95 %-VB). Bei gezielten Fragestellungen kam der Vergleich zweier Anteile, durchgeführt mit dem Computerprogramm „Primer“ (55), zur Anwendung.

Zusammenhänge zwischen Exposition und Zielereignis wurden mit dem Quoten-Quotienten (Odds Ratio = OR) beschrieben unter Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls (KI), berechnet nach der Methode von Miettinen (102).

Zudem wurden als Lage- und Streuungsmaße Median, untere (Q1) und obere (Q3) Quartile angeführt.

Sämtliche Diagramme wurden mit Microsoft Excel erstellt.

Herr PD Dr. Friedrich vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität zu Lübeck war bei der Planung der statistischen Auswertung beratend tätig.

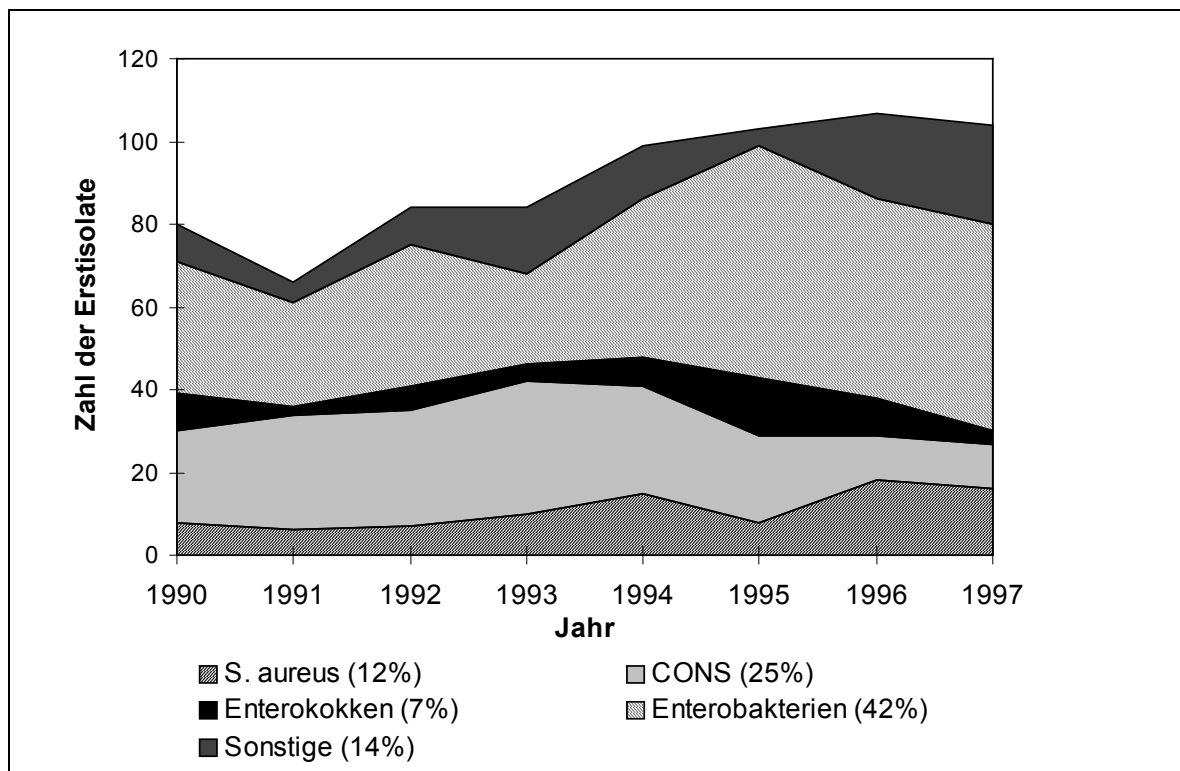
4. Ergebnisse

4.1. Veränderungen und Charakteristika der mikrobiologischen Isolate

4.1.1. Erregerspektrum

Im Erfassungszeitraum wurden aus Atemwegsproben (Rachenabstrich oder Trachealsekret) insgesamt 727 Erstisolate gewonnen. Als solche sind erstmalige Nachweise eines Erregers nach dem zweiten Lebenstag sowie erneut aufgetretene, wenn das letzte Isolat mehr als vier Wochen zurücklag und zwischenzeitlich drei negative Befunde des gleichen Untersuchungsguts vorlagen, in die Datenmenge eingegangen. Zum einen sollte die prä- und perinatale

Abb. 3. Erstisolate aus Atemwegsproben.



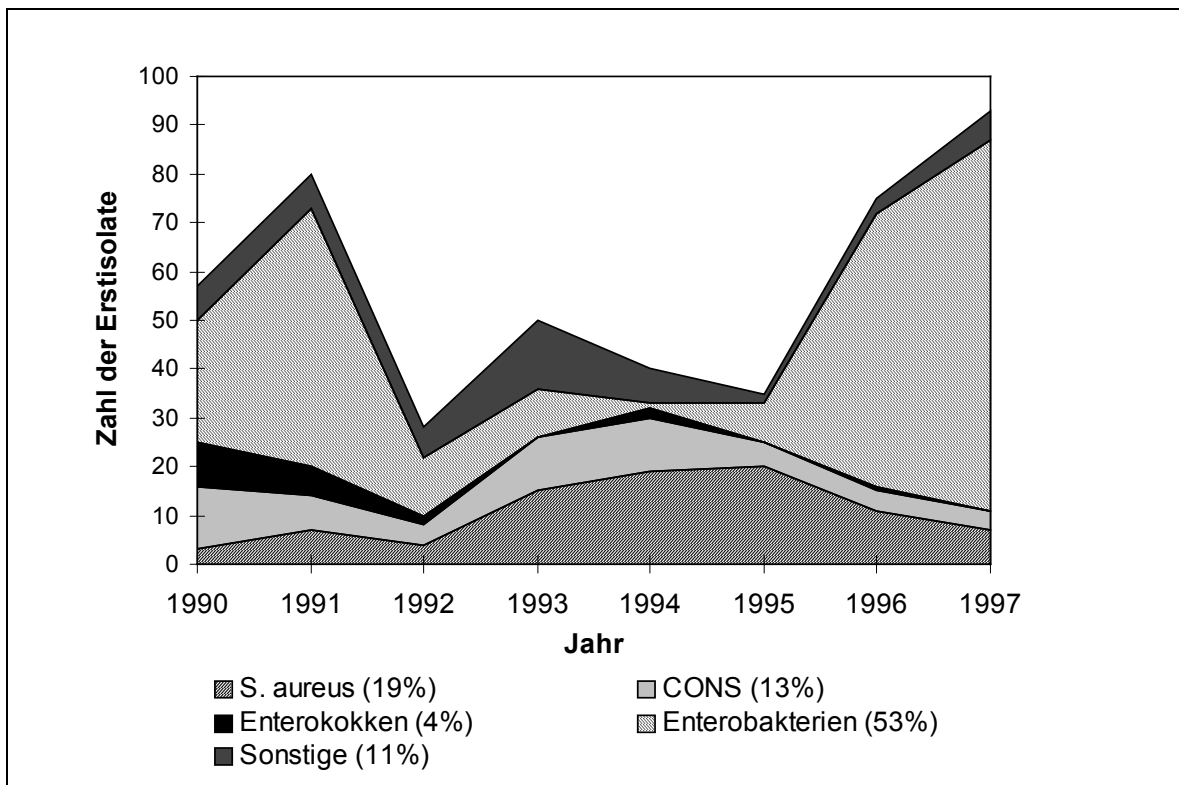
Relative Gesamthäufigkeit der Erregergruppen in der Legende in Klammern angegeben.

Besiedlung ausgegrenzt werden, zum anderen Fälle, in denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Neubesiedlung durch einen zuvor eliminierten Erreger erfolgt war, nicht unberücksichtigt bleiben.

Abb. 3 veranschaulicht, dass Häufigkeit und Verteilung der Isolate zwischen 1990 und 1997 keine größeren Veränderungen erfuhren. Für detailliertere Angaben sei auf Tab. 10 im Anhang verwiesen.

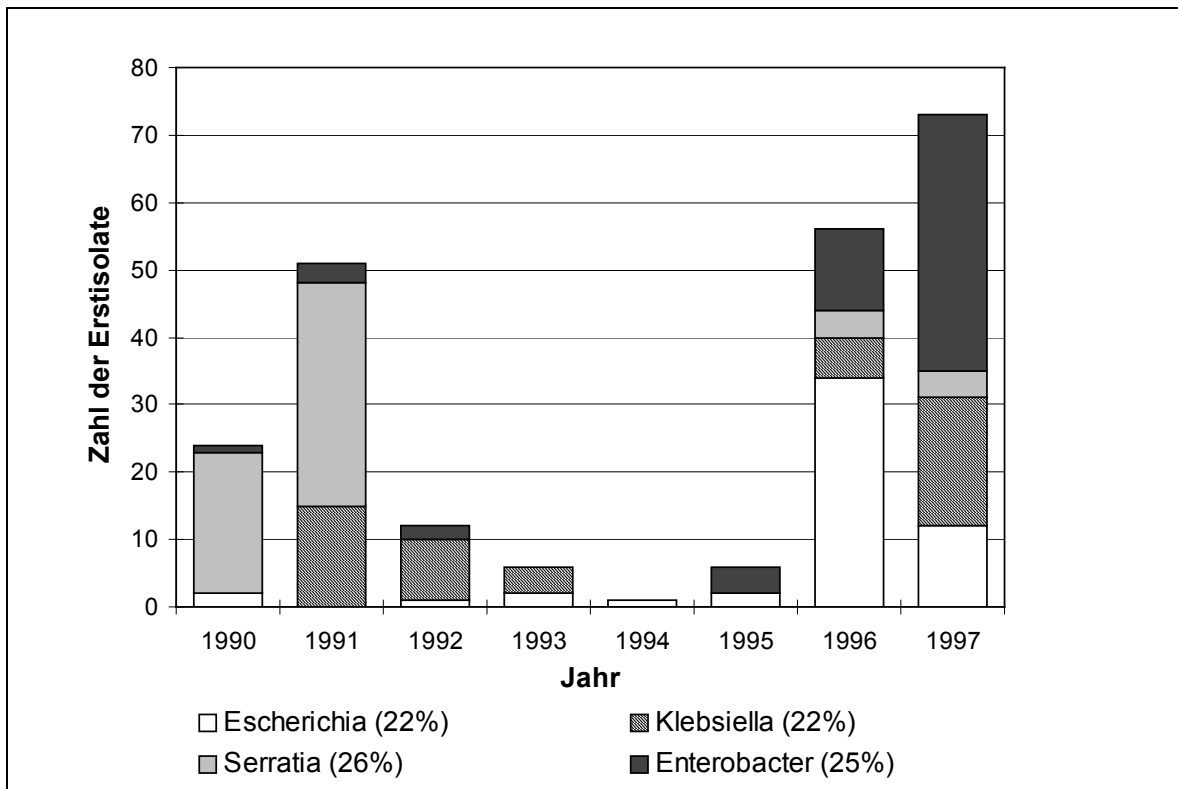
Aus Stuhlproben wurden im gleichen Zeitraum 458 Erstisolate gewonnen, wobei Häufigkeit und Verteilung der Erregergruppen, v.a. der Enterobakterien, hier deutlichen Schwankungen unterlagen (Abb. 4). Die wechselnde Prädominanz der Gattungen unter den Enterobakterien verdeutlicht Abb. 5. Eine tabellarische Übersicht findet sich im Anhang (Tab. 11).

Abb. 4. Erstisolate aus Stuhlproben.



Relative Gesamthäufigkeit der Erregergruppen in der Legende in Klammern angegeben.

Abb. 5. Erstisolate von Enterobakterien aus Stuhlproben.

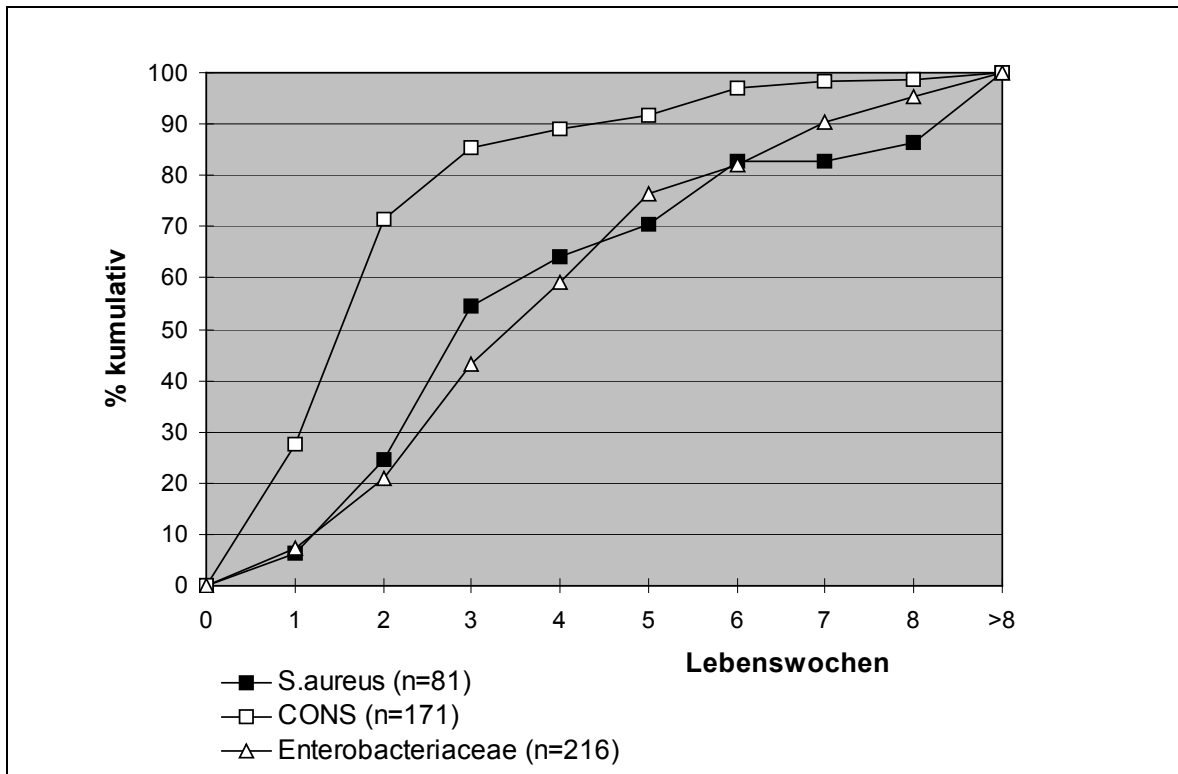


Relative Gesamthäufigkeit der Gattungen bezogen auf alle Enterobakterien in der Legende in Klammern angegeben.

4.1.2. Zeitpunkt des Erstnachweises

Im folgenden wird untersucht, in welcher Phase der Hospitalisation, gemessen am postnatalen Alter, die Erstisolate gewonnen wurden. Diese Betrachtung beschränkt sich auf die in ihrer Häufigkeit wenig schwankenden Atemwegs isolate (Abb. 3). Dabei wurden Isolate aus den ersten 48 Lebensstunden sowie die in Abschnitt 4.1.1 definierten Fälle einer mutmaßlichen Wiederbesiedlung durch einen zuvor eliminierten Erreger nicht berücksichtigt. Die Abb. 6 veranschaulicht, dass eine nachweisbare Kolonisation der Atemwege durch CONS (Q1: 7/ Median: 11/ Q3: 15 Lebenstage) deutlich früher als durch *S. aureus* (15/ 21/ 37) und Enterobakterien (16/ 24/ 35) erfolgte. 71 % aller Erstnachweise von CONS gelangen in den ersten zwei Lebenswochen, während dies bei Enterobakterien und *S. aureus* in lediglich 21 bzw. 25 % der Fall war (jeweils $p < 0.001$ im Vergleich zweier Anteile). Schließlich dokumentiert die Abb. 7 die Konstanz dieses Phänomens über den gesamten Studienzeitraum.

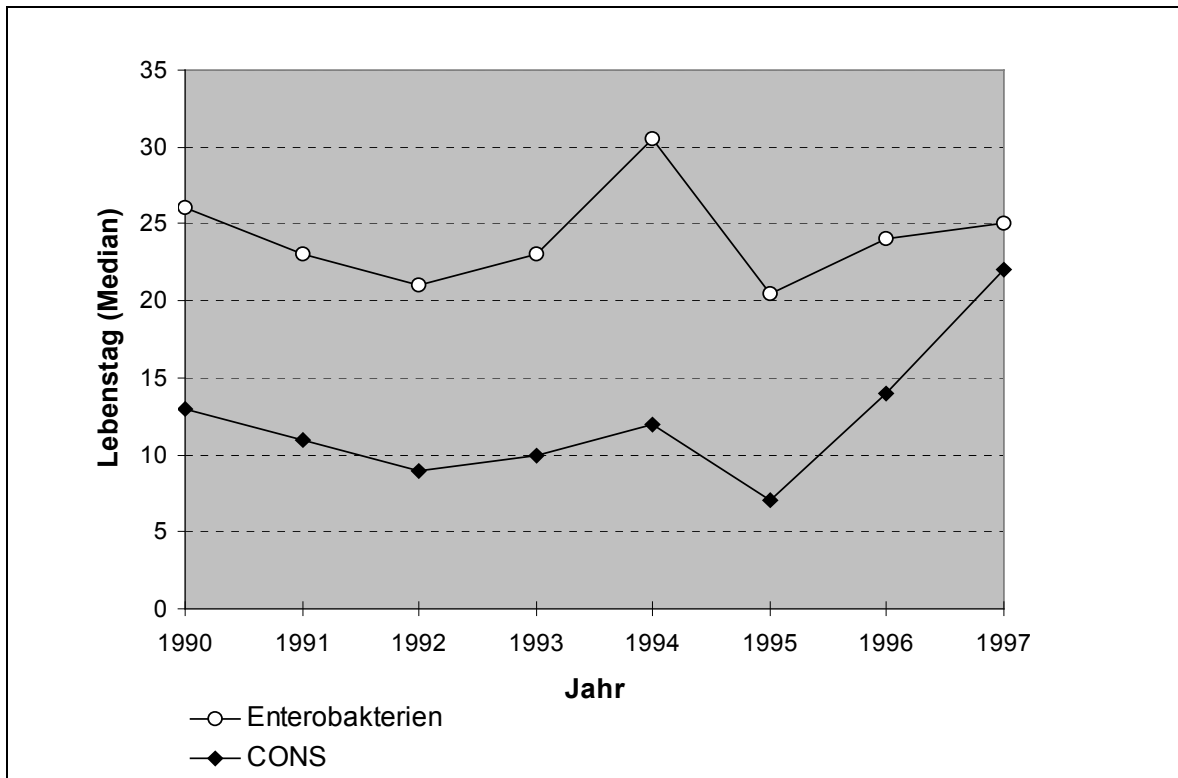
Abb. 6. Zeitpunkt des Erstdachweises der häufigsten Atemwegs isolate.



Jeweilige Zahl der Isolate in der Legende in Klammern angegeben.

Als Erstdachweis von Enterobakterien galt der einer beliebigen Art dieser Familie. Spätere Isolierung anderer Arten wurde nicht berücksichtigt.

Abb. 7. Mediane des Zeitpunkts des Erstdachweises von CONS und Enterobakterien aus Atemwegsproben.



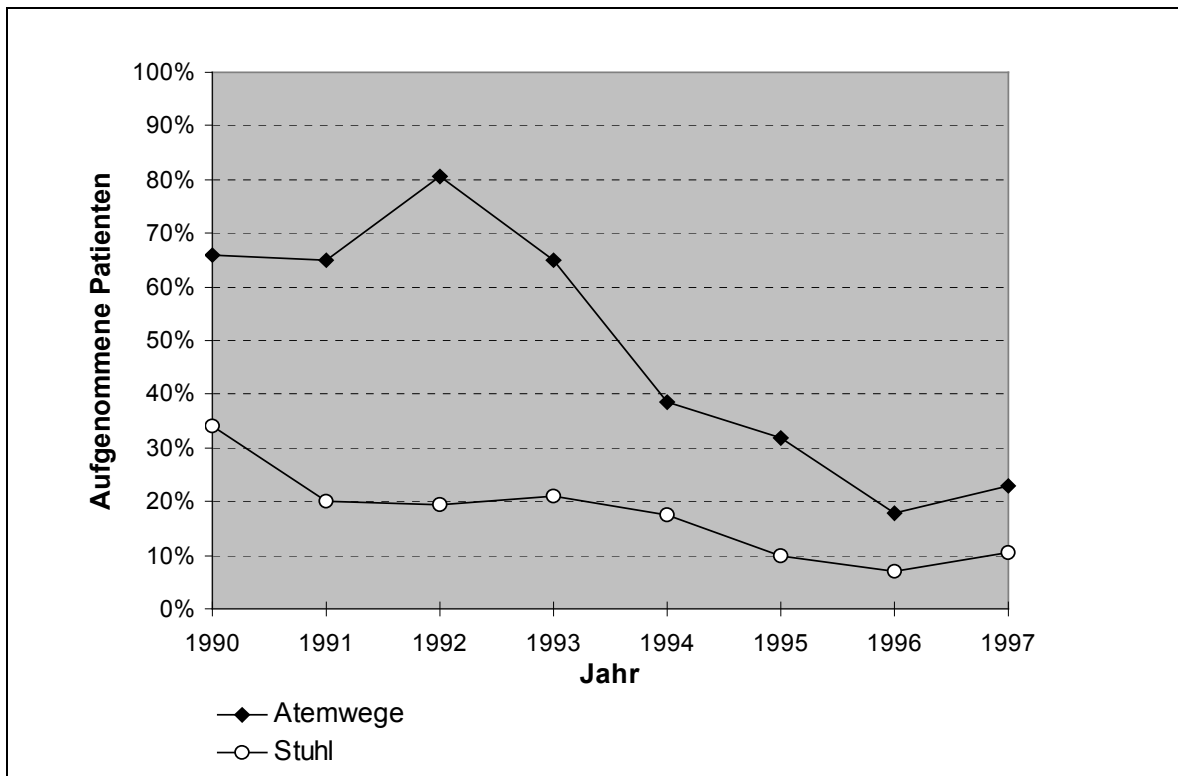
Für die jeweilige Zahl der Erstisolate siehe Abb. 3 oder Anhang.

4.1.3. Besiedlungscharakteristika

Hinsichtlich der durchgeführten prophylaktischen Antibiotikagabe ist die Entwicklung der Besiedlungshäufigkeit durch die Zielerreger CONS und Enterobakterien über den Erfassungszeitraum von Interesse. Aussagekräftige Ergebnisse liefert die Auswertung von Atemwegs- und Stuhlproben, da diese regelmäßig untersucht wurden. Dabei wurden verstorbene oder vorzeitig in eine andere Klinik verlegte Kinder nicht berücksichtigt.

Der Anteil der Patienten, die CONS in Atemwegen oder Stuhl aufwiesen, hat sich seit 1990 signifikant von 66 auf 23 % ($p < 0,001$ im Vergleich zweier Anteile) bzw. von 34 auf 10 % ($p = 0,015$) 1997 reduziert (Abb. 8).

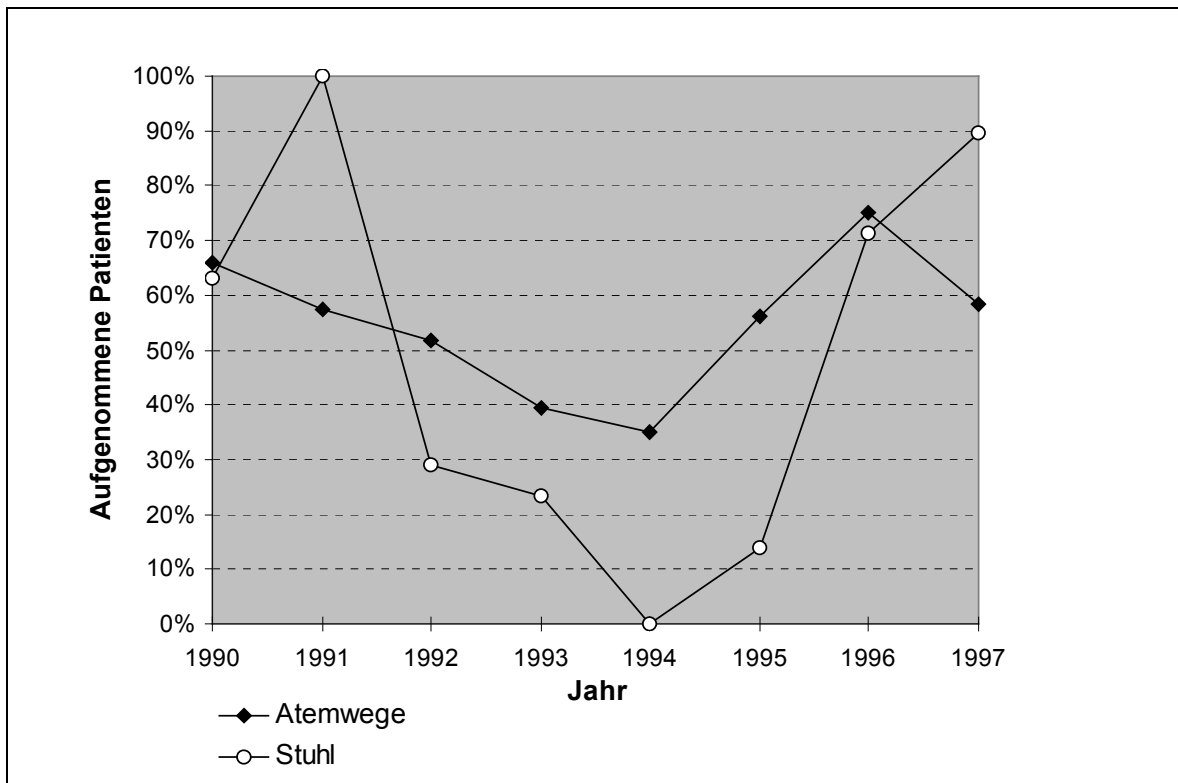
Abb. 8. Relative Häufigkeit der Besiedlung mit CONS.



Anteil der im jeweiligen Jahr aufgenommenen, nicht vorzeitig verlegten oder verstorbenen Patienten mit mindestens einmaligem Nachweis von CONS in Atemwegs- bzw. Stuhlproben.

Die gleiche Betrachtung der nachweisbaren Besiedlung durch Enterobakterien zeigt ein gänzlich anderes Bild (Abb. 9): In den jeweils beiden ersten und letzten Jahren des Erfassungszeitraumes ließ sich ein hoher Anteil besiedelter Patienten nachweisen, während dieser zwischenzeitlich insbesondere beim Nachweis im Stuhl eine deutliche Reduktion erfuhr. Im Vergleich zu 1990 resultierte 1997 keine Senkung des Anteils mit Enterobakterien besiedelter Patienten, bei den Stuhlisolaten war dieser sogar signifikant höher ($p < 0,01$).

Abb. 9. Relative Häufigkeit der Besiedlung mit Enterobakterien.



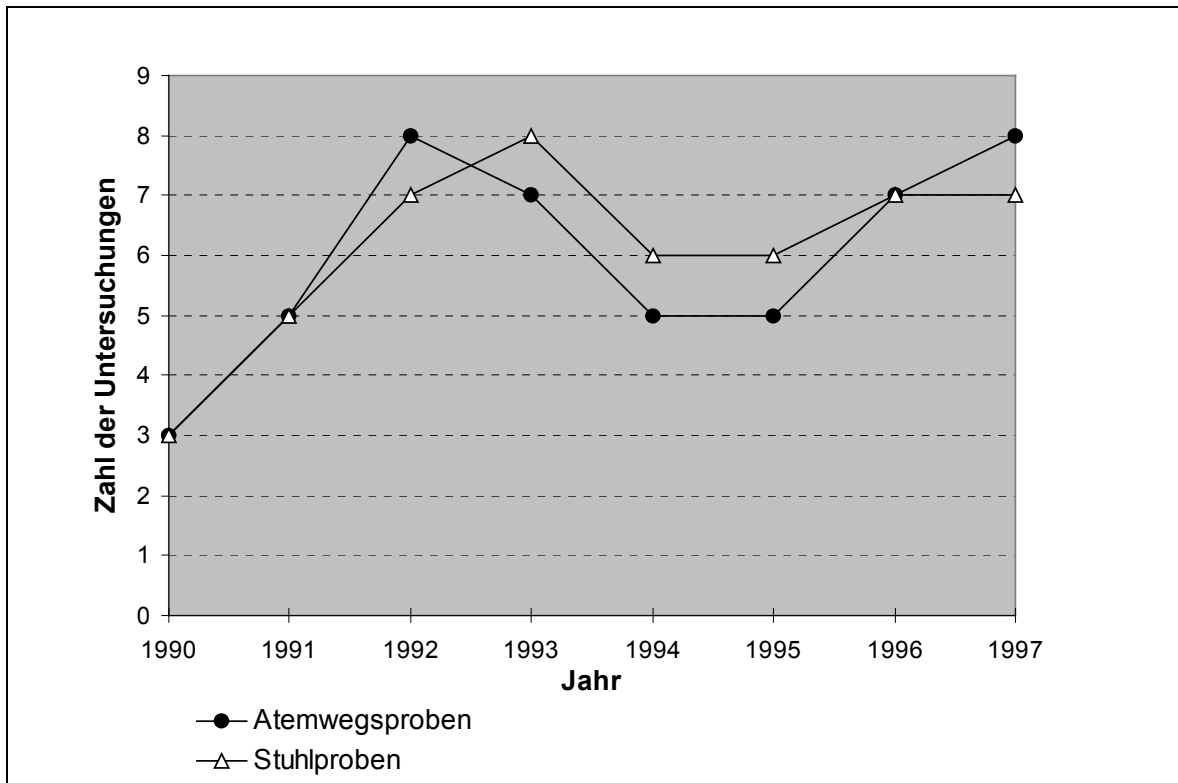
Anteil der im jeweiligen Jahr aufgenommenen, nicht vorzeitig verlegten oder verstorbenen Patienten mit mindestens einmaligem Nachweis von Enterobakterien in Atemwegs- bzw. Stuhlproben.

4.1.4. Häufigkeit mikrobiologischer Routineuntersuchungen

Bei der Beurteilung der in den vorangegangenen Abschnitten dargestellten Ergebnisse muss die Frequenz routinemäßiger mikrobiologischer Kontrollen berücksichtigt werden.

Die Mediane der Anzahl von in den ersten vier Lebenswochen untersuchten Atemwegs- und Stuhlproben in den Jahren 1990 bis 1997 sind in Abb. 10 graphisch dargestellt. Patienten, die nicht bis zur Vollendung der vierten Lebenswoche hospitalisiert waren, sind bei dieser Berechnung ausgenommen.

Abb. 10. Mediane der Anzahl mikrobiologischer Untersuchungen in den ersten vier Lebenswochen.



4.2. Resistenzlage gram-positiver Erreger

4.2.1. Resistenz gegen Glykopeptid-Antibiotika

In den Jahren 1990 bis 1997 wurde bei insgesamt 356 CONS-, 302 *S. aureus*- und 106 Enterokokken-Isolaten eine Resistenztestung durchgeführt. In allen Fällen war der Erreger Vancomycin-sensibel.

Die Empfindlichkeit gegenüber Teicoplanin wurde nicht bestimmt.

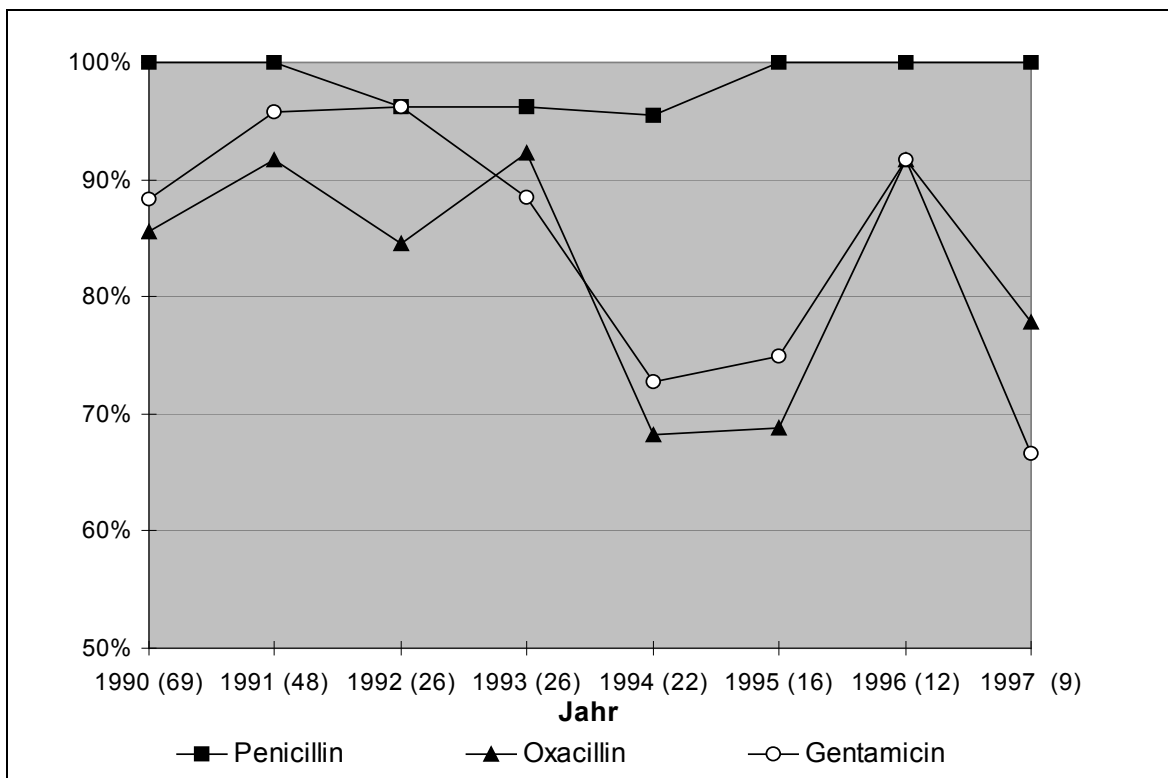
4.2.2. Koagulase-negative Staphylokokken

Die Empfindlichkeitstestung 356 isolierter CONS-Stämme ergab das der Tab. 2 zu entnehmende Resistenzprofil. Dabei wurden 95 als *Staphylococcus epidermidis* und 2 als *Staphylococcus haemolyticus* identifiziert, während die übrigen Isolate unklassifiziert blieben. Die weitere Betrachtung soll sich auf die Empfindlichkeit gegenüber Penicillin, Oxacillin und Gentamicin beschränken. Die überwiegende

Mehrzahl der Isolate wies Resistenz gegenüber allen dreien auf (76 %). Abb. 11 zeigt den sich nicht signifikant ($p > 0,05$ im Friedman-Test) ändernden Anteil resistenter Stämme an allen CONS-Erstisolaten (Definition gemäß Abschnitt 4.1.1) in den einzelnen Jahren des Erfassungszeitraumes. Dabei können mehrere Erstisolate von einem Patienten vorliegen, wenn sie aus unterschiedlichen Untersuchungsgutgruppen gewonnen wurden (s. Tab. 9 im Anhang).

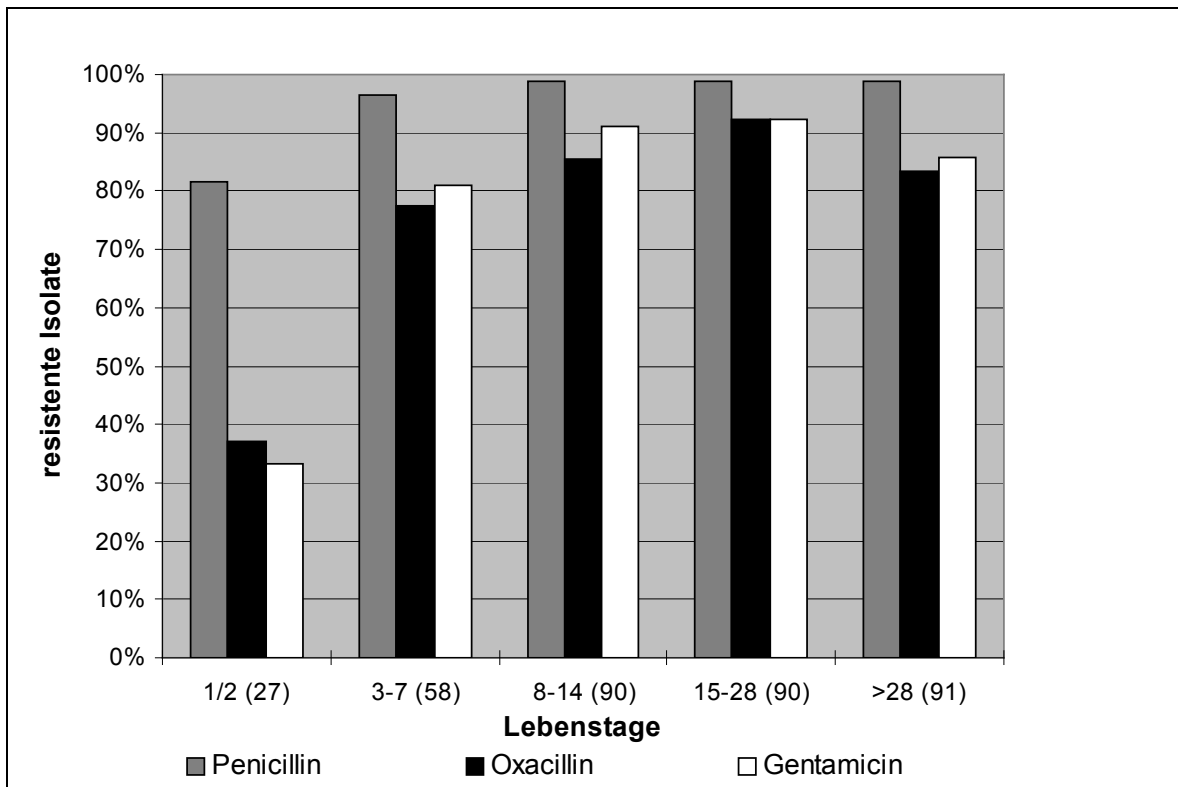
Unter Einbeziehung aller getesteten CONS-Isolate vergleicht Abb. 12 die Resistenzhäufigkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter des Kindes, in dem diese auftraten. Nach dem zweiten Lebenstag erfolgt ein signifikanter Anstieg der relativen Häufigkeit von Resistenz gegenüber allen drei Substanzen (jeweils $p < 0,001$ im Vergleich der Anteile in den ersten zwei Lebenstagen und ab dem dritten Lebenstag). Nach der ersten Lebenswoche ändert sich diese nicht mehr wesentlich.

Abb. 11. Resistenz bei CONS-Erstisolaten.



Die jeweilige Zahl der berücksichtigten Isolate ist in Klammern hinter der Jahresangabe vermerkt. Der Übersichtlichkeit wegen wurde auf eine Darstellung des Bereichs unter 50% verzichtet.

Abb. 12. Resistenz bei CONS-Isolaten in Abhängigkeit vom Lebensalter.



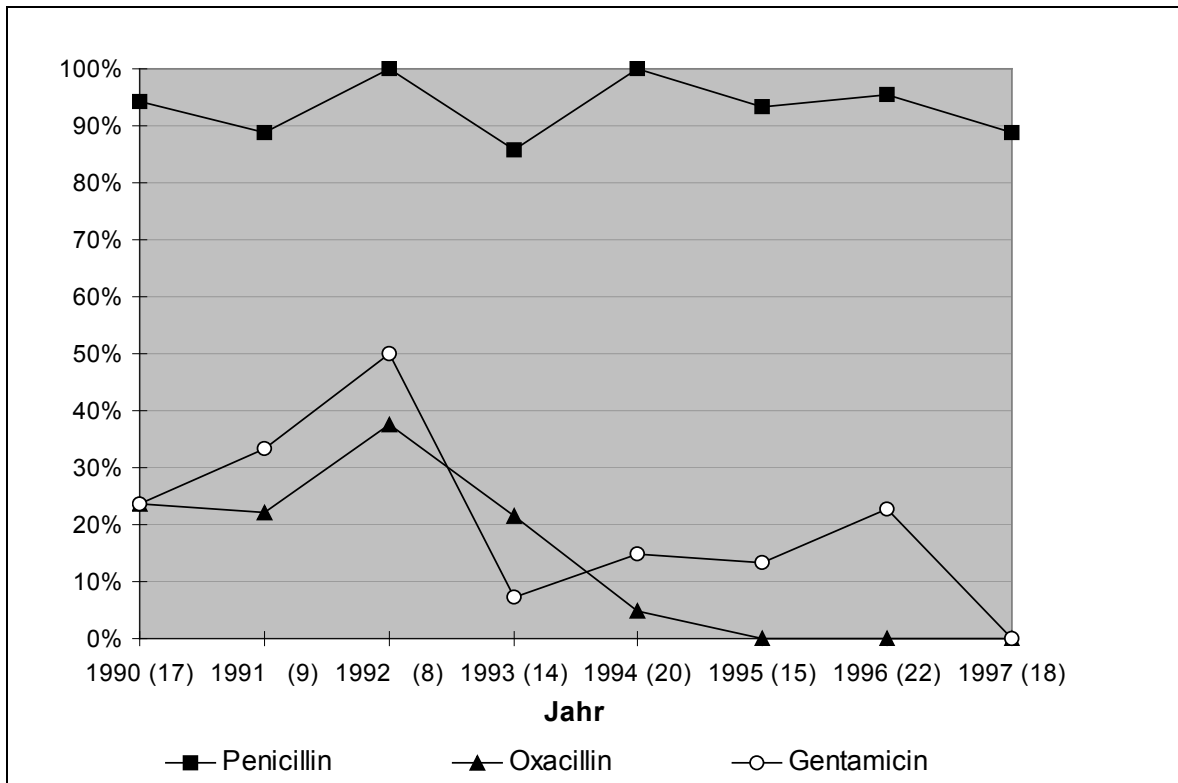
Die jeweilige Zahl der berücksichtigten Isolate ist in Klammern hinter der Altersangabe vermerkt.

4.2.3. *Staphylococcus aureus*

Die von *S. aureus*-Stämmen angefertigten Resistogramme umfassen das gleiche Substanzspektrum wie jene von CONS. Die Resistenzprofile beider Keime stellt Tab. 2 unter Einschluss aller getesteten Isolate gegenüber. Mehrfachresistenz findet sich dabei unter *S. aureus*- im Vergleich zu CONS-Stämmen weitaus seltener.

Dies unterstreicht Abb. 13, die die nicht signifikant schwankenden Anteile Penicillin-, Oxacillin- und Gentamicin-resistenter Isolate von *S. aureus* ($p > 0,05$ im Friedman-Test) analog der Abb. 11 darstellt. Lediglich 3,6 % aller Resistogramme wiesen Resistenz gegenüber allen drei Substanzen aus. Die 13 zwischen 1990 und 1994 isolierten Oxacillin-resistenten Erstisolate (ORSA/ MRSA) stammten in 11 Fällen aus den Atemwegen, in zwei Fällen von der Haut. Klinische MRSA-Infektionen wurden nicht beobachtet. Die Mehrzahl der MRSA wurde auf der neonatologischen Intensivstation, zwei auf der weiterversorgenden Normalstation isoliert.

Abb. 13. Resistenz bei Erstisolaten von *S. aureus*.



Die jeweilige Zahl der berücksichtigten Isolate ist in Klammern hinter der Jahresangabe vermerkt.

4.2.4. Enterokokken

Die im Zusammenhang mit Enterokokken vorrangig interessierende Frage nach Vancomycin-Resistenz wurde in Abschnitt 4.2.1 bereits behandelt. Die Tab. 2 zeigt das Resistenzprofil aller getesteten 106 Enterokokken-Isolate, davon 94 *Enterococcus faecalis*, 10 *Enterococcus faecium* und 2 nicht näher benannte Stämme. Die Isolate, die Resistenz gegenüber Piperacillin, Amoxicillin und Imipenem aufwiesen, gehörten ausnahmslos der Spezies *E. faecium* an.

Tab. 2. Resistenzprofile von CONS, *S. aureus* und Enterokokken.

	CONS (n=356)	<i>S. aureus</i> (n=302)	Enterokokken (n=106)
Penicillin	96,6 %	89,4 %	
Oxacillin	81,7 %	5,0 %	
Clindamycin	61,5 %	13,2 %	
Gentamicin	84,0 %	10,6 %	
Amikacin	15,2 %	1,0 %	
Fosfomycin	12,9 %	2,3 %	
Ofloxacin	4,2 %	0,7 %	
Erythromycin	62,4 %	13,2 %	33,0 %
Cotrimoxazol	36,5 %	2,6 %	10,0 % *
Vancomycin	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Piperacillin			9,4 %
Amoxicillin			5,7 %
Imipenem			8,5 %

Anteil der jeweils resistenten Isolate. Intermediär getestete Keime gelten als nicht resistent.

* n=80.

4.3. Resistenzlage gram-negativer Erreger

4.3.1. Enterobakterien

Einen Überblick über die Resultate der Resistenztestung bei 761 Enterobakterien-Isolaten der vier häufigsten Gattungen gibt die Tab. 3. Die Anteile der resistenten Stämme variieren dabei zwischen den einzelnen Gattungen zum Teil erheblich, so dass auch unter Berücksichtigung der in Abb. 5 dargestellten Änderungen der

Prädominanz bestimmter Gattungen eine zusammenfassende Betrachtung der Enterobakterien bezüglich ihrer *in vitro*-Empfindlichkeit gegenüber den aufgeführten Substanzen nicht sinnvoll erscheint.

Tab. 5. Resistenzprofile verschiedener Enterobakterien.

	<i>Enterobacter</i> (n=231)	<i>Escherichia</i> (n=219)	<i>Klebsiella</i> (n=79)	<i>Serratia</i> (n=232)
Amikacin	2,2 %	0,0 %	2,5 %	0,9 %
Amoxicillin	98,7 %	55,3 %	94,9 %	100 %
Amoxicillin / Clavulansäure	97,4 %	26,5 %	26,9 %	100 %
Cefaclor	97,4 %	32,0 %	34,2 %	97,4 %
Cefotaxim	48,7 %	0,9 %	8,9 %	28,4 %
Cefuroxim	63,6 %	2,3 %	21,5 %	95,7 %
Ciprofloxacin	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Cotrimoxazol	1,7 %	13,2 %	2,6 %	5,2 %
Fosfomycin	25,1 %	1,4 %	48,1 %	78,9 %
Gentamicin	1,7 %	0,9 %	5,1 %	0,9 %
Imipenem	1,7 %	0,0 %	1,3 %	0,4 %
Ofloxacin	0,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Piperacillin	53,5 %	53,4 %	91,1 %	50,6 %
Tobramycin	1,7 %	0,0 %	2,5 %	1,3 %

4.3.2. Pseudomonaden

Für 154 Isolate, davon 149 *P. aeruginosa*, 2 *P. pickettii* und 3 nicht näher benannte, wurde im Erfassungszeitraum ein Resistenztestung durchgeführt. Das zusammenfassende Ergebnis zeigt Tab. 4. Die Verteilung der 41 Erstisolate auf den untersuchten Zeitraum weist keine signifikanten Häufungen auf; vielmehr sind diese sporadisch in allen Jahren des Erfassungszeitraumes aufgetreten.

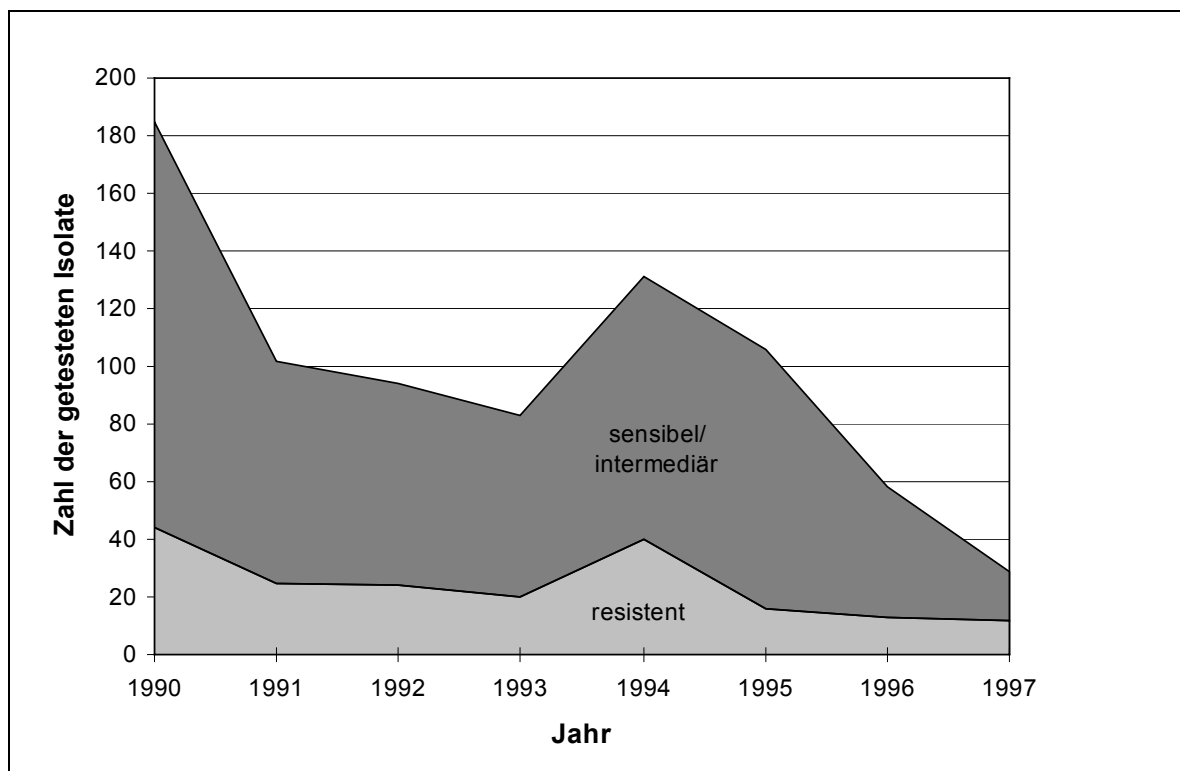
Tab. 4. Resistenzprofil der Pseudomonaden (n=154).

Amikacin	3,2 %	Fosfomycin	46,1 %	Piperacillin	27,3 %
Cefotaxim	56,5 %	Gentamicin	4,5 %	Piperacillin /	
Ceftazidim	9,2 %	Imipenem	3,9 %	Tazobactam	3,2 % *
Ciprofloxacin	0,7 %	Ofloxacin	2,6 %	Tobramycin	3,9 %

* n=63

4.3.3. Cefotaxim-Resistenz

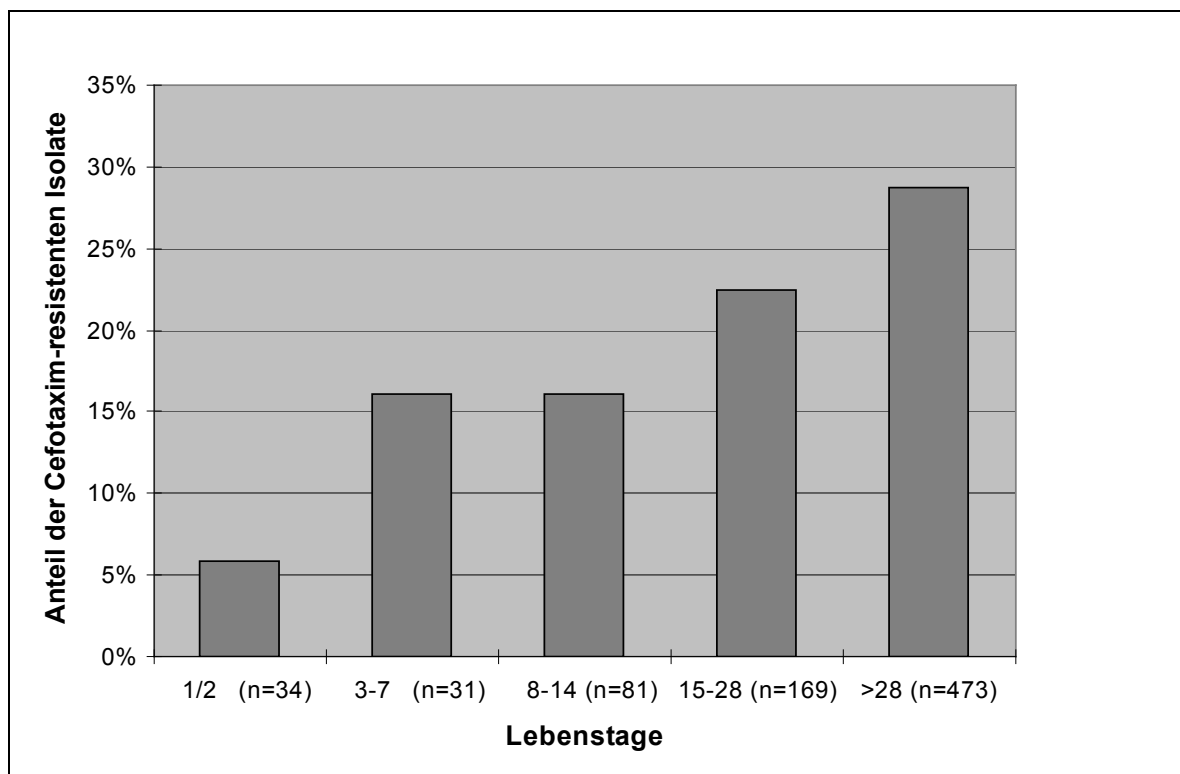
Abb. 14. Cefotaxim-Empfindlichkeit bei Enterobakterien.



Da die bakterielle Empfindlichkeit gegenüber Cefixim nicht Bestandteil der routinemäßigen Testung war, gilt hinsichtlich der durchgeführten Translokationsprophylaxe aufgrund der engen Verwandtschaft und der übereinstimmenden *in-vitro*-Aktivität der Inzidenz der Cefotaxim-Resistenz besonderes Augenmerk. Trotz der in Tab. 3 beschriebenen diesbezüglichen

erheblichen Differenzen innerhalb der Familie der Enterobakterien, sei hier zusammenfassend die Cefotaxim-Empfindlichkeit aller 788 getesteten Enterobakterien-Isolate dargestellt (Abb. 14). Es ergibt sich insgesamt ein Anteil von 24,6 % resistenten Keimen, der sich über den Erfassungszeitraum als relativ konstant zeigt.

Abb. 15. Cefotaxim-Resistenz bei Enterobakterien in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Keimisolierung.

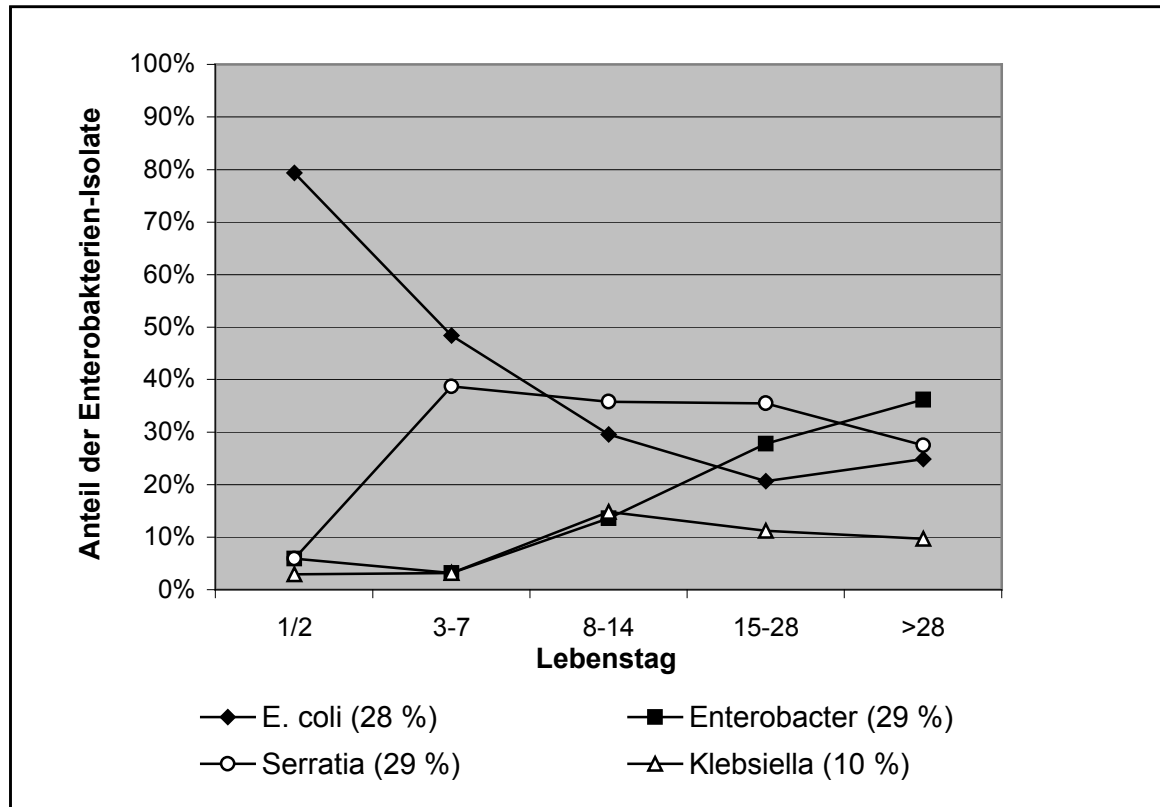


Die jeweilige Zahl der berücksichtigten Isolate ist in Klammern hinter der Altersangabe vermerkt.

Abb. 15 zeigt eine signifikante Abhängigkeit des Anteils Cefotaxim-resistenter Enterobakterien vom Lebensalter des Patienten bei Keimisolierung ($p < 0,001$ im Vergleich der ersten beiden mit den darauffolgenden Lebenswochen). Diese lässt sich durch den hohen Anteil von *E. coli* in den ersten zwei Lebenswochen sowie den nach diesem Zeitraum steigenden Anteil von *Enterobacter* an allen Enterobakterien-Isolaten erklären (Abb. 16). Auch lässt sich für *Enterobacter spp.*, welche den größten Anteil der Cefotaxim-resistenten Enterobakterien einnehmen, zeigen, dass der Zeitpunkt des Nachweises von resistenten sich nicht

nennenswert von dem sensibler Isolate unterscheidet (im Median 43. gegenüber 42. Lebenstag).

Abb. 16. Relative Häufigkeit verschiedener Spezies in Abhängigkeit vom Lebensalter unter Einbeziehung aller Enterobakterien-Isolate.



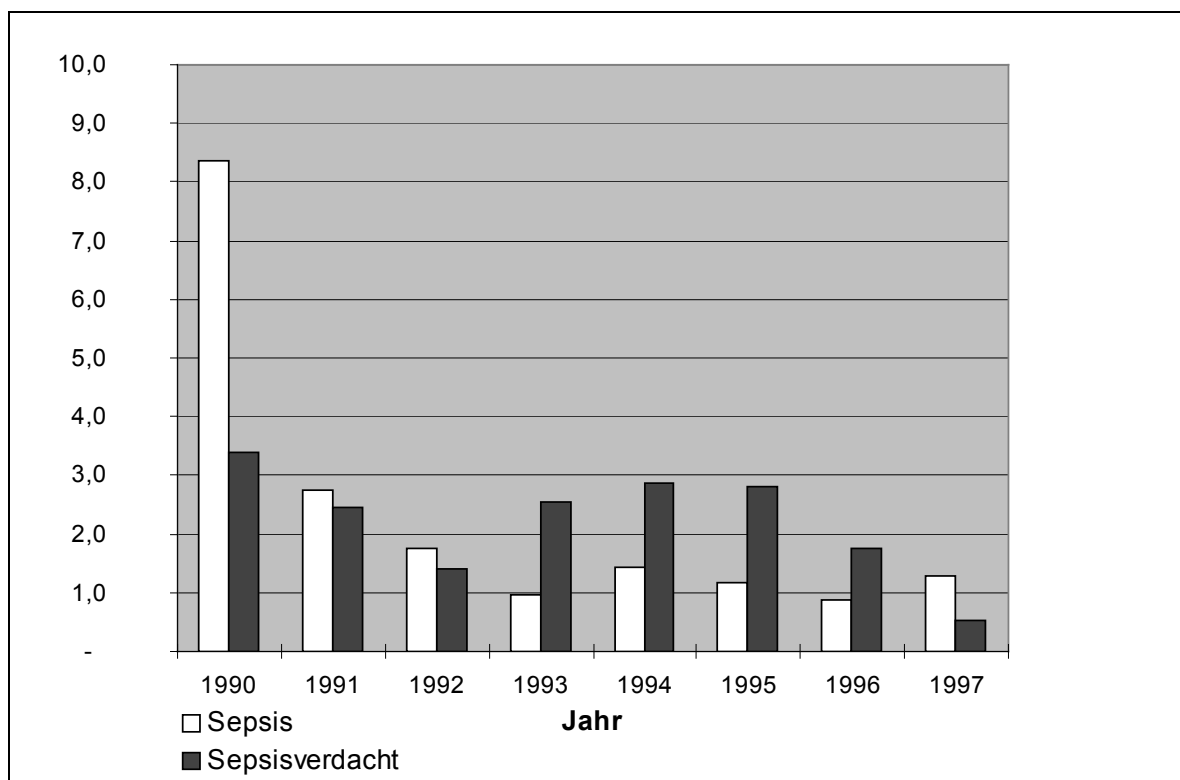
In Klammern der jeweilige Gesamtanteil an allen Enterobakterien-Isolaten.

4.4. Negative mikrobiologische Befunde

4.4.1. Sepsisverdacht bei negativer Blutkultur

Im folgenden wird untersucht, ob sich die Häufigkeit klinisch vermuteter Sepsisepisoden (zur Definition siehe Abschnitt 3.1.2) während des Erfassungszeitraumes entscheidend verändert hat. Insgesamt trat dieses Ereignis einmal auf 453 Patiententage ein und damit etwa ebenso häufig wie eine mittels Blutkultur nachgewiesene Sepsis (1:460). Die in Abb. 17 dargestellten Veränderungen der Häufigkeit des Sepsisverdachts bezogen auf die Zahl der Patiententage sind als statistisch nicht signifikant einzustufen ($p > 0,05$ im Friedman-Test). Auf die Entwicklung der Sepsisinzidenz wird in Abschnitt 4.5 näher eingegangen.

Abb. 17. Sepsis und Sepsisverdacht je 1000 Patiententage.



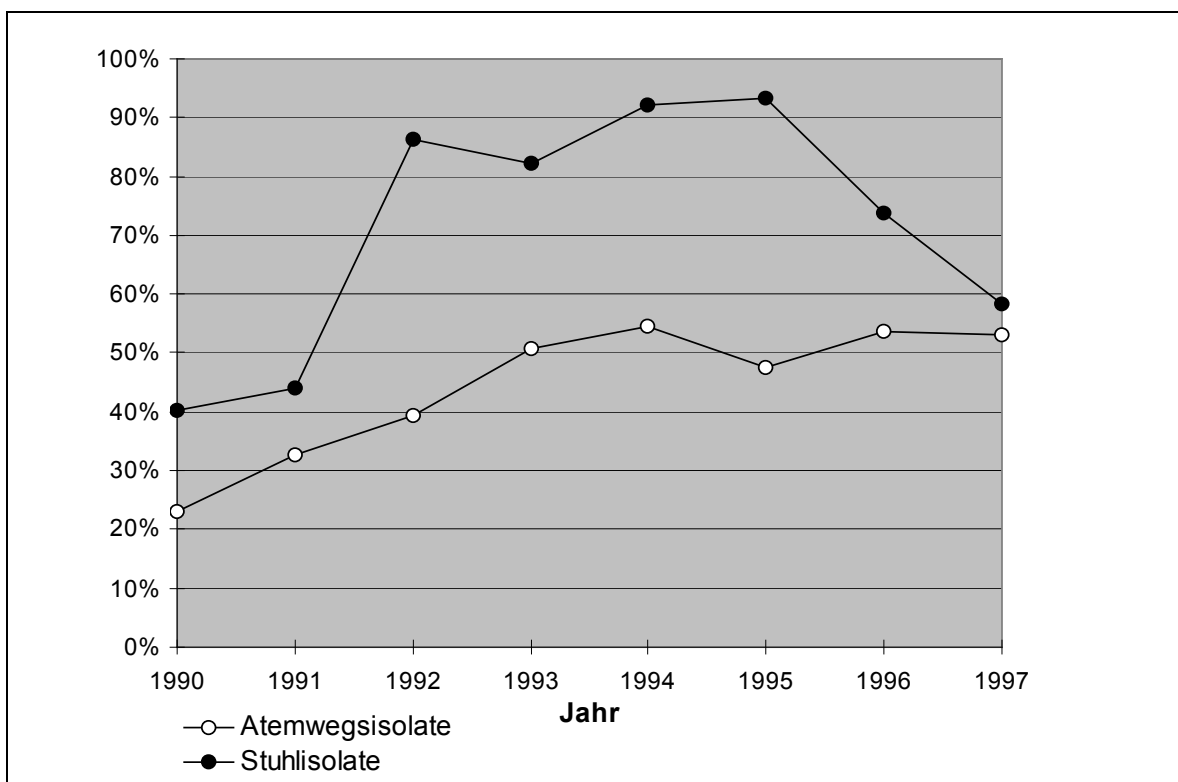
Die jährliche Häufigkeit von Sepsis und Sepsisverdacht wurde mit der Summe der Tage des stationären Aufenthaltes der einzelnen Patienten im betreffenden Jahr in Relation gesetzt.

4.4.2. Häufigkeit negativer mikrobiologischer Befunde

Atemwegs- und Stuhlproben wurden routinemäßig zweimal wöchentlich mikrobiologisch untersucht. Eine denkbare Folge der antibiotischen Prophylaxe könnte die Zunahme von negativen Befunden im Rahmen dieser Kontrollen sein. Abb. 18 zeigt für die Atemwegsproben einen von 23 % im Jahr 1990 zunehmenden Anteil negativer Befunde, der sich ab 1993 bei etwa 50 % einpendelt. In den Jahren 1992 bis 1995 ist bei den Stuhlproben ein deutlich erhöhter Anteil der negativen Befunde zu verzeichnen, annähernd reziprok der Häufigkeit der Besiedlung mit Enterobakterien (Abb. 9).

Zusammengenommen erbrachten 4128 Atemwegsproben in 48 % und 5193 Stuhlproben in 76 % keinen Erregernachweis.

Abb. 18. Relative Häufigkeit negativer mikrobiologischer Befunde.



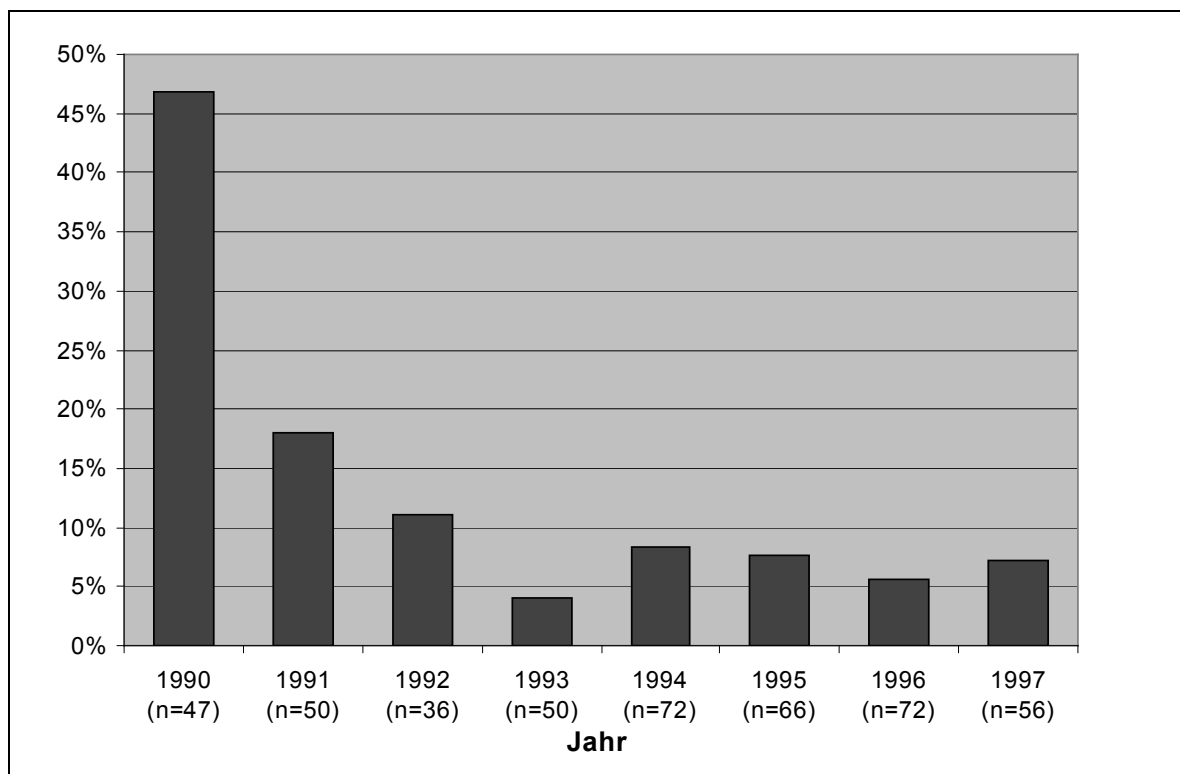
4.5. Epidemiologie der nosokomialen Septikämien

4.5.1. Sepsisinzidenz

Im Erfassungszeitraum traten bei 56 Patienten 64 Sepsisepisoden auf, von denen drei durch Enterobakterien ausgelöste letal verliefen.

1990, vor Einführung der antibiotischen Prophylaxe, erkrankte fast jedes zweite sehr kleine Frühgeborene an einer Sepsis (22 von 47 Patienten, 4 davon mehrfach). Im Jahr der o.g. randomisierten Studien 1991 waren es nur noch 18 % ($p = 0,005$ im Vergleich zweier Anteile) und seit 1993 liegt die Sepsisinzidenz stets unter 10 % ($p < 0,001$ für jedes einzelne Jahr im Vergleich zu 1990). Abb. 19 verdeutlicht diese Entwicklung.

Abb. 19. Sepsisinzidenz.



Anteil der im entsprechenden Jahr aufgenommenen Patienten (in Klammern), die mindestens eine Sepsis entwickelt haben.

4.5.2. Sepsiserreger

Für das untersuchte Kollektiv kommt CONS und Enterobakterien die größte Bedeutung als Sepsiserreger zu: In 55 von 64 Fällen wurde mindestens einer dieser Keime in der Blutkultur nachgewiesen.

CONS war 1990 noch der weitaus häufigste Erreger (63 %), in den darauf folgenden Jahren waren es zusammen jedoch nur noch 35 % ($p = 0,05$ im Vergleich zweier Anteile), während 54 % aller Septikämien durch Enterobakterien verursacht wurden.

Eine Übersicht gibt Abb. 20, deren Angaben sich auf die Zahl der im entsprechenden Jahr stattgehabten Sepsisepisodes unabhängig von den betroffenen Patienten beziehen.

Die Differenzierung der bei Sepsispatienten aus der Blutkultur isolierten Keime zeigt die Abb. 21.

Abb. 20. Sepsiserreger.

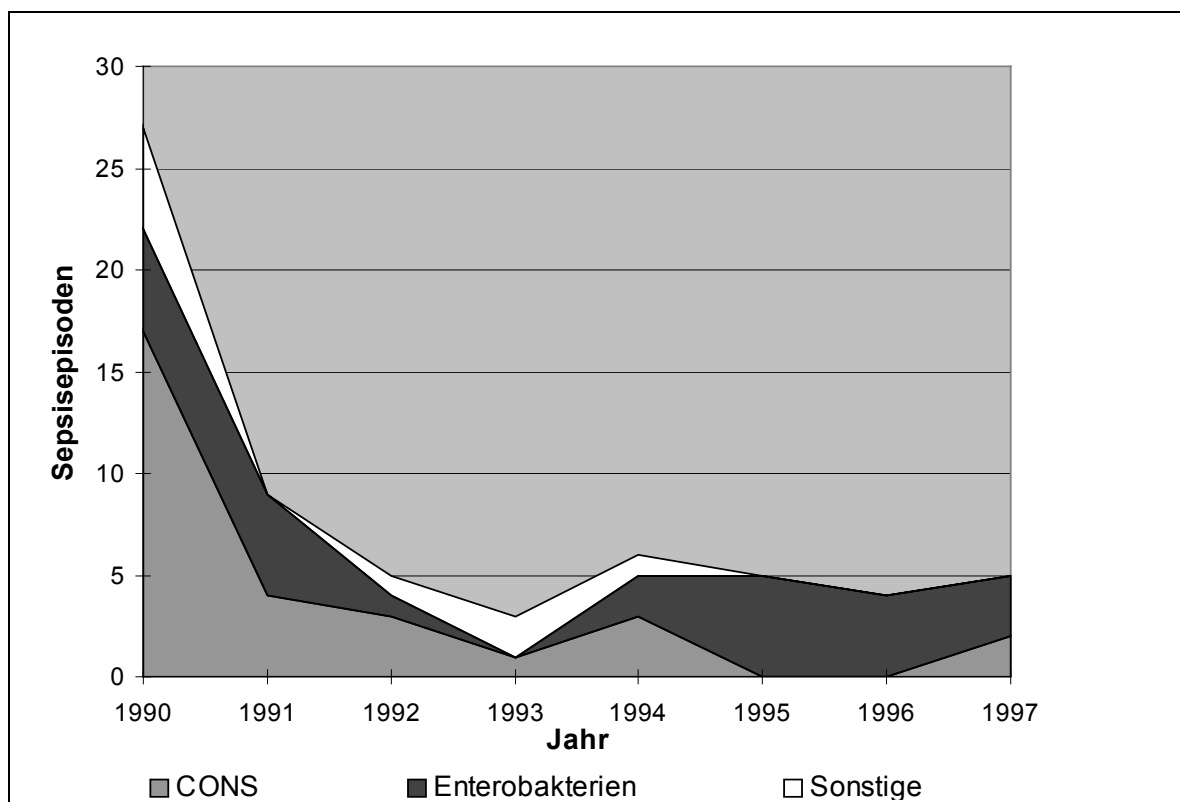
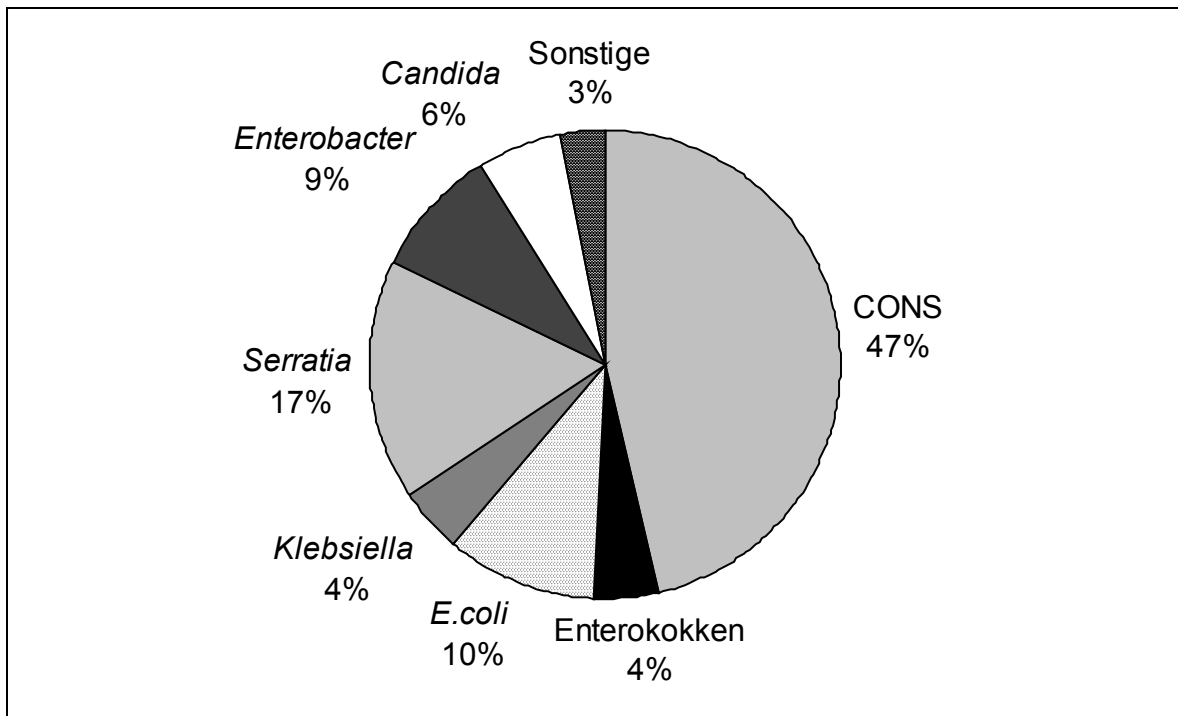


Abb. 21. Blutkulturisolat bei Sepsis.



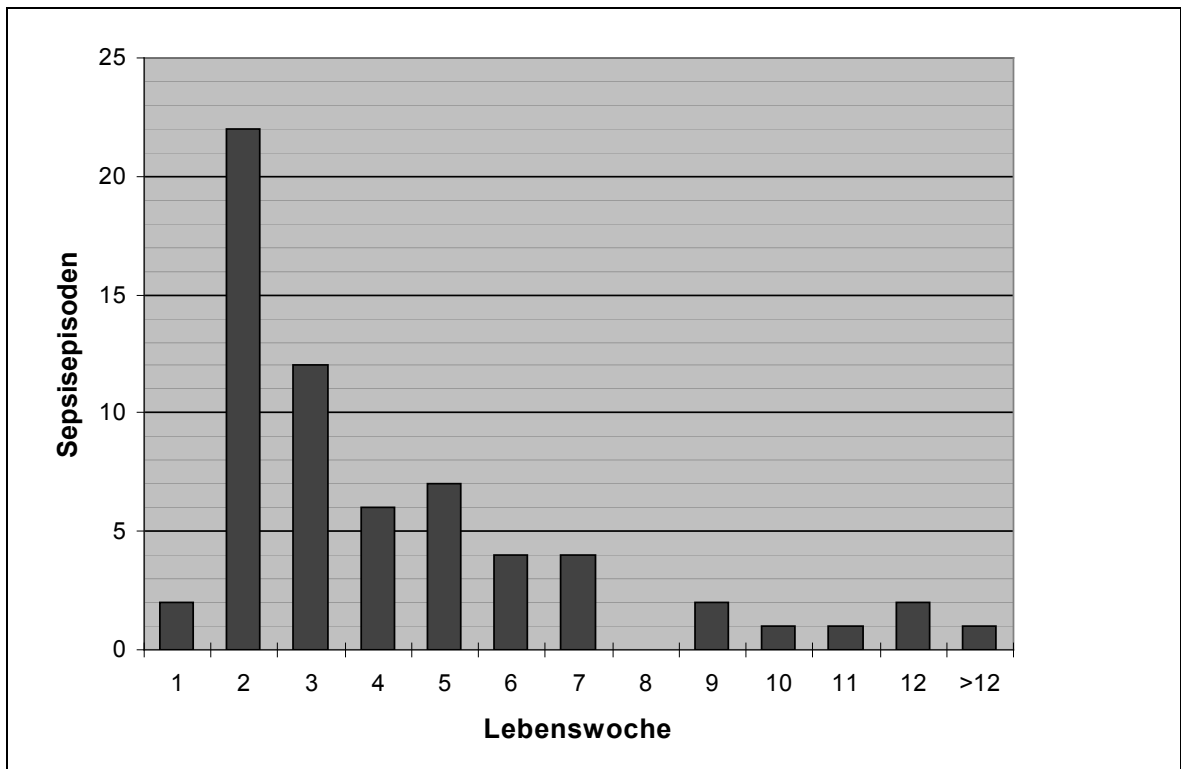
Mischkulturen wurden berücksichtigt (68 Erregerisolat bei 64 Sepsisepisoden).

4.5.3. Inzidenz und Lebensalter

Für die Durchführung einer zeitlich limitierten prophylaktischen Antibiotikagabe ist die Frage nach der Sepsisinzidenz in verschiedenen Phasen der Hospitalisation von Bedeutung. Zudem wäre eine durch dieses Regime verursachte Verschiebung hin zu späteren Zeitpunkten denkbar.

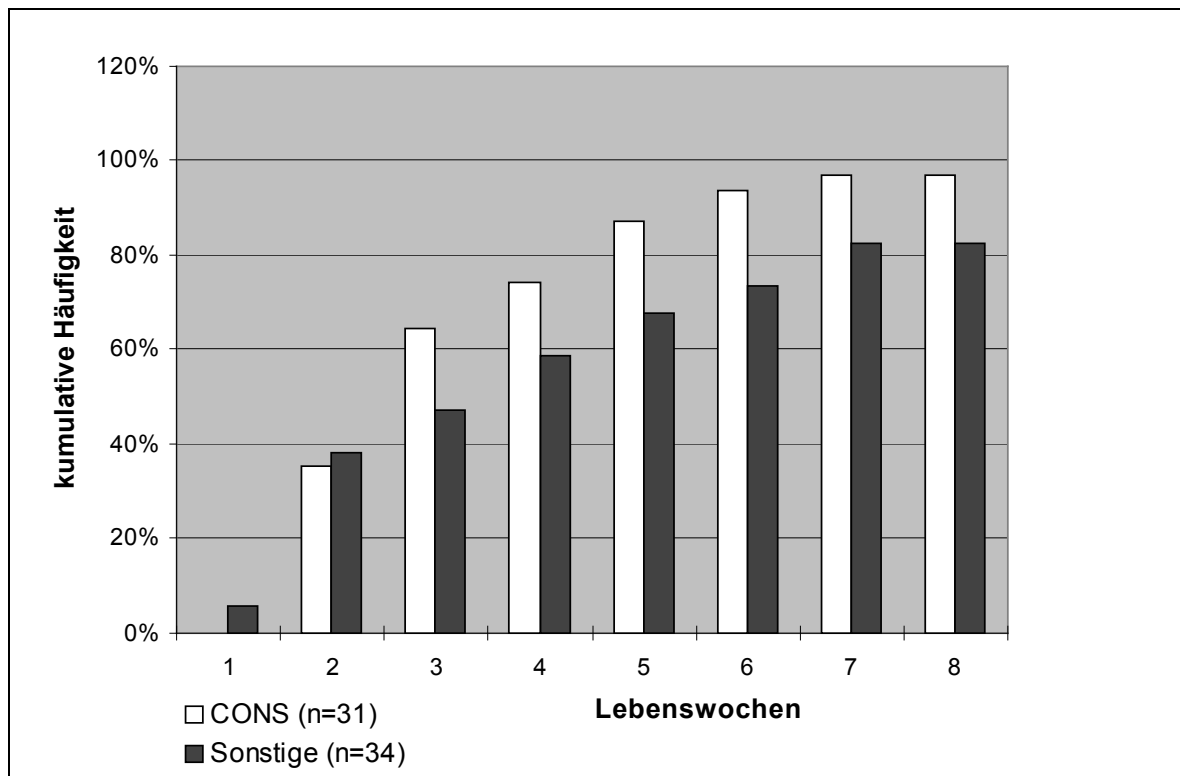
Abb. 22 macht deutlich, dass sich über die Hälfte (53 %) aller nosokomialen Septikämien in der zweiten und dritten Lebenswoche ereigneten (Q1: 11,75/ Median: 17,5/ Q3: 35 Lebenstage). Bei den von CONS verursachten Fällen waren dies sogar 65 % (12/ 16/ 28 Lebenstage). Nur 2 (6 %) CONS-Septikämien traten nach der sechsten Lebenswoche auf, hingegen geschah dies bei 9 (26 %) durch andere Erreger, vornehmlich Enterobakterien, ausgelösten Fällen (11,25/ 25,5/ 43,5 Lebenstage). Den Vergleich zwischen CONS und den übrigen Erregern zeigt Abb. 23.

Abb. 22. Verteilung der Sepsisepisoden nach Lebensalter.



Da 17 von 31 Septikämien durch CONS im Jahr 1990 auftraten, lässt sich vermuten, dass der Vergleich zwischen 1990 (n=27) und den nachfolgenden Jahren (n=37) ähnliche Unterschiede verdeutlicht. Während das Lebensalter bei Sepsisbeginn sich im Median kaum unterschied (17 Lebenstage 1990/ 19 Lebenstage 1991-97), zeigt die Sepsisinzidenz nach der sechsten Lebenswoche mit 1 von 27 (4 %) 1990 gegenüber 10 von 37 (27 %) 1991-97 eine deutliche Diskrepanz ($p = 0,035$).

Abb. 23. Kumulative Sepsishäufigkeit in den ersten 8 Lebenswochen - Vergleich CONS vs. Sonstige.



4.6. Septikämien unter Prophylaxe

4.6.1. Gram-positive Septikämien unter Glykopeptid-Prophylaxe

Insgesamt 310 Patienten erhielten im Erfassungszeitraum Glykopeptid-Antibiotika prophylaktisch für mindestens drei Tage (Abb. 1, S. 13), 121 davon Vancomycin, 161 Teicoplanin und 28 im Verlauf beide Substanzen, wobei die Behandlungsdauer im Median 11 Tage (Q1: 7, Q3: 16) betrug.

In drei Fällen entwickelten Kinder unter diesem Regime Septikämien durch gram-positive Erreger, nachdem Glykopeptide zuvor mindestens 48 Stunden verabreicht wurden. Eine genauere Charakterisierung dieser Fälle ist der Tab. 5 zu entnehmen.

Zwei weitere Patienten boten klinische Sepsiszeichen bei Wachstum von *Staphylococcus epidermidis* in der Blutkultur, wobei das CRP jedoch lediglich Höchstwerte von 10 bzw. 12 mg/l erreichte. Schließlich sei noch ein Kind erwähnt,

das eine CONS-Sepsis entwickelte, nachdem am Vortag die prophylaktische Vancomycin-Gabe begonnen wurde.

Tab. 5. Septikämien durch gram-positive Erreger unter Glykopeptid-Prophylaxe.

Patient	1	2	3
Geburtsgewicht	750 g	555 g	430 g
Lebenstag	15	13	8
Prophylaxe	Vancomycin	Teicoplanin	Teicoplanin
Dosis	10 mg/kg	3,8 mg/kg	5 mg/kg
Behandlungstag	10	3	3
Blutkultur	<i>S. epidermidis</i>	CONS	<i>S. epidermidis</i>
max. CRP	27 mg/l	70 mg/l	90 mg/l

4.6.2. Gram-negative Septikämien unter Translokationsprophylaxe mit Cefixim

Bei 132 sehr kleinen Frühgeborenen fand die im April 1991 begonnene Translokationsprophylaxe mit Cefixim für mindestens drei Tage Anwendung (Abb. 2, S. 14). Im Median wurde sie am 27. Lebenstag (Q1: 19, Q3: 38) begonnen und für eine Dauer von 21 Tagen (Q1: 12,5, Q3: 35) durchgeführt. Die nachgewiesenen gram-negativen Septikämien traten im Median am 16. Lebenstag (Q1: 11, Q3: 46) auf.

Unter der Prophylaxe traten keine Septikämien auf, wohl aber davor und danach. Es ergibt sich für die Gruppe der mit Cefixim behandelten gegenüber den im gleichen Zeitraum nicht behandelten Patienten kein signifikant niedrigeres Risiko, an einer Sepsis durch gram-negative Erreger zu erkranken (OR: 0,50; KI: 0,14; 1,78).

5. Literaturübersicht

5.1. Mikrobielle Kolonisation sehr kleiner Frühgeborener

Die Hautflora des Frühgeborenen etabliert sich, beginnend am ersten Lebenstag, innerhalb der ersten Lebenswoche und wird von Koagulase-negativen Staphylokokken (CONS) dominiert (30, 81, 132). D'Angio et al untersuchten die Entwicklung der oberflächlichen Besiedlung mit CONS bei Frühgeborenen in den ersten vier Lebenswochen (30) und fanden charakteristische Veränderungen zwischen dem ersten und siebten Lebenstag: Fand sich am ersten Lebenstag noch eine Mischflora verschiedener CONS-Spezies, wurde *S. epidermidis* innerhalb der ersten Woche zur allein vorherrschenden Spezies, wobei die Häufigkeit multipler Antibiotikaresistenz von 32 auf 82 % und die biofilmproduzierender Stämme von 68 auf 95 % zunahm. Dieses Besiedlungsmuster persistierte in den folgenden Wochen. In anderen Studien wurde ebenfalls *S. epidermidis* als häufigste Spezies isoliert, jedoch kam auch *S. haemolyticus* mit einem Anteil von 21-36 % eine bedeutsame Rolle zu (9, 79). Verschiedene Untersuchungen ergaben einen Anhalt für den horizontalen Transfer multiresistenter CONS durch medizinisches Personal; die Bedeutung für die Besiedlung hospitalisierter Frühgeborener wird dabei unterschiedlich eingeschätzt (79, 86, 118, 168). Die molekulargenetischen Untersuchungen der letzten Jahre konnten allerdings die klonale Dissemination multiresistenter, virulenter Stämme belegen (86, 168).

Die Ergebnisse nasopharyngealer Abstriche bei Frühgeborenen unter 2000 g Geburtsgewicht scheinen weitgehend denen von Hautabstrichen zu entsprechen; auch hier sind CONS die vorherrschenden Mikroorganismen (30, 42, 66). Hall et al. demonstrierten eine Zunahme der Besiedlungsrate von 12 auf 70 % innerhalb der ersten zwei Lebenswochen und im weiteren eine Abnahme auf 30 % bis zum Alter von sechs Wochen, die in den folgenden Wochen persistierte (66).

Neben der frühen Hautbesiedlung durch CONS lassen sich bei hospitalisierten Frühgeborenen weitere Mikroorganismen nachweisen, die auch als Erreger

nosokomialer Infektionen in Erscheinung treten und deshalb von Interesse sind. Enterobakterien finden sich bei diesen Patienten häufig nicht nur in Stuhlkulturen, sondern auch in Haut- und Rachenabstrichen. Toltzis et al. beschrieben eine Besiedlungsrate mit resistenten Enterobakterien von 8,6 % aller Patienten einer neonatologischen Intensivstation, wobei die Besiedlungsdauer jeweils kurz und die klonale Vielfalt groß war, was gegen eine entscheidende Rolle eines horizontalen Transfers spreche (165). In einer Untersuchung von Cordero et al. zeigten etwa 29 % einer Kohorte von über mindestens 2 Wochen beatmeter Frühgeborener unter 1250 g Geburtsgewicht eine Atemwegsbesiedlung mit gram-negativen Bakterien, die einen Risikofaktor für die Entwicklung einer schweren bronchopulmonalen Dysplasie darstellte (28).

Als weitere potentiell pathogene Mikroorganismen, die Frühgeborene besiedeln können, sind *Staphylococcus aureus* (59, 110), Enterokokken (162), *Candida spp.* (6) und, in den Atemwegen, Ureaplasmen (17) zu nennen.

Die mikrobielle Kolonisation des Gastrointestinaltraktes beginnt bei Reif- wie Frühgeborenen in den ersten Lebenstagen (11, 53, 130). Nicht hospitalisierte Neugeborene entwickeln innerhalb der ersten Lebenswoche eine Mischflora aus zahlreichen Spezies aerober und anaerober Bakterien, wobei v.a. bei gestillten Neugeborenen Bifidobakterien vorherrschend sind (53, 130). Im Gegensatz dazu erwerben Frühgeborene auf neonatologischen Intensivstationen zunächst häufig multiresistente Keime der Stationsumgebung, vorrangig Enterobakterien, Enterokokken und Koagulase-negative Staphylokokken (11, 53, 112, 130, 144). Die Häufigkeit der Besiedlung und die Verteilung der Spezies variiert dabei zwischen den hierzu durchgeführten Studien deutlich, z.T. konnte die Dominanz einzelner endemischer Enterobakterien-Spezies demonstriert werden. Niedriges Geburtsgewicht und lange Hospitalisationsdauer wurden als Risikofaktoren einer intestinalen Besiedlung durch antibiotikaresistente Enterobakterien wie *Klebsiella* oder *Enterobacter* genannt (144). Weitgehend übereinstimmend wird ein Zusammenhang einer (langdauernden) antibiotischen Therapie mit der gastrointestinalen Besiedlung durch wenige, multiresistente Hospitalismuskeime (53, 144) und der deutlich verzögerten Etablierung der bifidobakteriellen Flora (11, 130) konstatiert. Die Fütterung von Muttermilch scheint, auch bei extrem kleinen Frühgeborenen, die Entwicklung einer „normalen“ Darmflora zu begünstigen (53).

5.2. Nosokomiale Septikämien bei sehr kleinen Frühgeborenen

Die nachfolgende Übersicht beschränkt sich auf epidemiologische Aspekte nosokomialer Septikämien bei Neugeborenen und insbesondere sehr kleinen Frühgeborenen. Klinische, diagnostische und therapeutische Gesichtspunkte bleiben weitgehend ausgeklammert, das Spektrum präventiver Maßnahmen wird in Abschnitt 5.4 ausführlich dargestellt.

In den Definitionen für nosokomiale Infektionen der Centers for Disease Control (CDC) wird die „Laboratory-confirmed bloodstream infection“ von der klinischen Sepsis unterschieden (52). Bei ersterer ist der Nachweis eines pathogenen Erregers in der Blutkultur oder zweimalig eines Hautkeims plus klinische Symptome oder einmalig eines Hautkeims plus klinische Symptome plus einem Gefäßzugang und dem Beginn einer angemessenen antimikrobiellen Therapie gefordert. Die Kriterien einer klinischen Sepsis sind erfüllt, wenn bei negativer oder nicht durchgeführter Blutkultur bei definierter Symptomatik eine Sepsistherapie eingeleitet wurde. Diese Definitionen finden in zahlreichen Studien Anwendung. Infektionen durch im Geburtskanal erworbene Erreger werden in den Definitionen der CDC ebenfalls als nosokomial eingestuft. Wie bereits in Abschnitt 3.1.2 erläutert, wird der Begriff der nosokomialen Sepsis in dieser Arbeit für Infektionen nach dem zweiten Lebenstag („late-onset“-Infektionen) verwendet, wenngleich in den letzten Jahren, z.B. in den Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (93) und den Studien des US-amerikanischen „Neonatal Research Network“ (155), diese Grenze überwiegend bei mindestens 72 Stunden *post partum* gezogen wird.

Die in der Literatur zu findenden Daten zur Sepsisinzidenz bei Früh- und Neugeborenen zeigen verschiedene Bezugsgrößen und differenzieren häufig nicht zwischen „early-“ und „late-onset“-Infektion. Für letztere wird auf die Population neonatologischer Intensivstationen bezogen eine Inzidenz von 2,9 % bis 11,4 % angegeben (75, 126, 141, 148). Für die Gruppe der Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht ließ sich in großen Multicenter-Studien bei Stoll et al. (155) bei 21% von 6215 Patienten und bei Fanaroff et al. (39) bei 16 % von 2416 Patienten mindestens eine nosokomiale Sepsisepisode nachweisen. In einer

landesweiten israelischen Studie erkrankten 30 % von 4829 „VLBW-infants“ mindestens einmal an einer „late-onset“-Sepsis (96). Die Studie von Fanaroff et al. (39) zeigte zudem, dass nosokomiale Septikämien bei sehr kleinen Frühgeborenen im Median nach 17 Tagen auftraten, Thompson et al. (160) ermittelten diesbezüglich 19 Tage.

In den beiden genannten großen US-amerikanischen Studien (39, 155) fanden sich Assoziationen zwischen nosokomialen Septikämien und verschiedenen Komorbiditäten wie nekrotisierender Enterokolitis, Atemnotsyndrom, bronchopulmonaler Dysplasie, langer Beatmungsdauer, schwerer intraventrikulärer Hämorrhagie und persistierendem Ductus arteriosus. Geringes Geburtsgewicht und Gestationsalter bedeuteten zudem ein signifikant erhöhtes Infektionsrisiko. Nosokomiale Septikämien gehen bei sehr kleinen Frühgeborenen mit einer erhöhten Mortalität einher. In den Studien von Stoll et al. (155) und Fanaroff et al. (39) waren es 17 % gegenüber 7 %, respektive 21 % gegenüber 9 % bei nicht-infizierten Patienten. Ursächlich dafür sind vor allem Infektionen durch gram-negative Keime und Pilze, die häufig einen letalen Verlauf nehmen (8, 39, 51, 92, 155).

Seit den späten 1970er bis frühen 1980er Jahren gelten CONS mit einem Anteil von etwa 30 bis 65 % als häufigste Erreger nosokomialer Septikämien bei Frühgeborenen (39, 65, 111, 141, 155), nachdem diese zuvor meist als Kontamination der Blutkultur verkannt wurden. Der weitaus größte Anteil entfällt dabei auf die Spezies *S. epidermidis* (65, 113, 157, 160), mancherorts spielt auch *S. haemolyticus* eine bedeutende Rolle (111, 118). Die Inzidenz nosokomialer CONS-Septikämien wird für sehr kleine Frühgeborene mit 8,5 % bis 26 % angegeben (60, 104, 155, 160). Sidebottom et al. (141) berechneten eine Inzidenzdichte von 5,9, Gray et al. (60) von 6,9/ 1000 Patiententage. Für den Beginn dieser Episoden geben Noel et al. einen Median von 21 Tagen an (113). Wie in Abschnitt 5.1 näher ausgeführt, kommt es zur Besiedlung des Frühgeborenen mit CONS in den ersten Lebenstagen, wobei sich eine Dominanz multiresistenter, biofilmproduzierender Stämme der Spezies *S. epidermidis* entwickelt (30), von denen nosokomiale Septikämien ausgehen können. Die Invasion des Erregers kann dabei sowohl über die Epidermis als auch die Mukosa von Atemwegen oder Gastrointestinaltrakt erfolgen (153). Das klinische Bild der

resultierenden Infektion ist bei Frühgeborenen meist das einer Sepsis. Noel et al. betonen jedoch die nicht zu vernachlässigende Bedeutung fokaler Infektionen wie Meningitiden, Abszessen oder Omphalitiden durch CONS (113).

Es konnten diverse Risikofaktoren, die für die hohe Inzidenz nosokomialer Infektionen durch CONS in der neonatologischen Intensivmedizin verantwortlich sind, identifiziert werden. Zahlreiche Studien belegen, dass das Infektionsrisiko mit abnehmendem Geburtsgewicht und Gestationsalter erheblich zunimmt (39, 60, 155, 160). Von besonderer Bedeutung sind zudem Gefäßzugänge, insbesondere zentralvenöse (47, 65, 153, 155), an deren Oberflächen CONS adhären, Biofilm bilden und somit zu Katheter-assoziierten Infektionen führen können. Diese werden durch die Applikation parenteraler Nährlösungen, und hier besonders durch Lipidemulsionen, die das Wachstum von CONS begünstigen, gefördert (47, 65, 153). Zudem wurde von Fler et al. über kontaminierte Nährlösungen als Infektionsquelle berichtet (44). Eine hohe Exposition gegenüber Antibiotika kann als Risikofaktor für nosokomiale Septikämien im Allgemeinen, aber auch speziell für CONS-Infektionen, angenommen werden (46, 65). Wenngleich eine signifikant erhöhte Mortalität durch die vergleichsweise gutartig verlaufenden Infektionen durch CONS bei sehr kleinen Frühgeborenen nicht zu bestehen scheint (46, 96, 160), so führen sie doch zu bedeutsamer Morbidität und verlängerter Hospitalisationsdauer (46, 60, 160).

Nach CONS werden bei hospitalisierten Neugeborenen Enterokokken (101, 160), *S. aureus* (64) oder gram-negative Bakterien (82, 96, 144) als zweithäufigste Erreger nosokomialer Septikämien genannt. Häufig wurde über Epidemien auf neonatologischen Intensivstationen berichtet, die mit einer besonders hohen Mortalität einhergingen. Wichtigste Erreger waren dabei *Enterobacter cloacae* (1, 43, 167), *Serratia marcescens* (2, 45, 112), *Pseudomonas aeruginosa* (51, 92) und Enterokokken (101, 128), wobei in vielen Fällen ein Erregerreservoir in der patientennahen Umgebung ausgemacht werden konnte (45, 51). Darüber hinaus wurden auch Pilze, insbesondere *Candida spp.*, als bedeutsame Infektionserreger bei sehr kleinen Frühgeborenen identifiziert (8, 29, 71, 83). Zu erwähnen sind schließlich noch Mikroorganismen wie Anaerobier (14) oder *Acinetobacter* (122), die bisher nur sporadisch oder in kleinen Epidemien Infektionen bei Frühgeborenen verursacht haben.

5.3. Antibiotikaresistenz

5.3.1. Resistenz bei *Staphylococcus aureus*

Bereits kurz nach der Einführung von Penicillin in den 1940er Jahren konnte die β -Lactamase als Ursache von Penicillin-Resistenz bei *Staphylococcus aureus* identifiziert werden. Mittlerweile werden verschiedene Varianten dieses meist auf Plasmiden kodierten und durch β -Lactam-Antibiotika induzierten Enzyms unterschieden. Die Prävalenz resistenter Stämme nahm binnen weniger Jahre rapide zu. In den folgenden Jahrzehnten stieg der Anteil der β -Lactamase-produzierenden Isolate weiter und liegt seit 1975 in Zentraleuropa zwischen 70 und 80 % (88), für die USA werden Resistenzraten über 90 % angegeben (108, 134).

Mit der Entwicklung der β -Lactamase-resistenten Isoxazolylpenicilline Methicillin und Oxacillin, die ab Anfang der 1960er Jahre verfügbar waren, schien dieses Problem zunächst gelöst, doch traten zeitgleich schon erste resistente Isolate (MRSA) auf. Diese intrinsische Resistenz ließ sich auf die Produktion eines Penicillin-bindenden Proteins mit niedriger Affinität (PBP 2a), welches auf dem sogenannten „mec“-Gen determiniert ist, zurückführen (108, 134). Mit steigender Prävalenz wurde die Methicillin-Resistenz Ende der 1960er Jahre in Europa und im Lauf der 1970er Jahre auch in den USA zum Problem, das seither weiter an Bedeutung gewonnen hat (108). In den USA wurde durch das National Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS) zwischen 1975 und 1996 ein Anstieg der MRSA von 2% auf 35% aller Isolate von *Staphylococcus aureus* registriert. In Zentraleuropa nahm nach Angaben der Paul-Ehrlich-Gesellschaft die Häufigkeit der Oxacillin-Resistenz zwischen 1990 und 1995 von 1,7 auf 12,9% dramatisch zu (87). Anfangs nur in großen Kliniken auftretend, sind MRSA auch in kleineren Häusern und Langzeitpflegeeinrichtungen zum Problem geworden. Zudem werden zunehmend MRSA-Infektionen bei nicht-hospitalisierten Patienten beobachtet (108, 134). Insgesamt zeigen sich allerdings erhebliche regionale Unterschiede in der Prävalenz (134). In Kliniken, in denen MRSA einmal aufgetreten sind, lassen sie sich nur schwerlich eradizieren (108).

Epidemien durch MRSA stellen auch in der neonatologischen Intensivpflege ein Problem dar, das mancherorts durch aggressive Infektionskontrollmaßnahmen

(110) oder unselektive Applikation von nasalem Mupirocin (70) beherrscht werden konnte.

Glykopeptide galten als einzig konstant effektive Therapieoption gegen MRSA, bis im Mai 1996 in Japan bei Versagen einer Vancomycin-Therapie erstmals MRSA mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin und Teicoplanin als Infektionserreger isoliert wurde (21). Dieser Stamm wies eine konstante MHK von 8 mg/l für Vancomycin und 16 mg/l für Teicoplanin auf und wurde fortan als Mu50 bezeichnet. Die Untersuchung von über 1000 MRSA-Isolaten in Japan deckte bei 34 Stämmen aus 17 Kliniken die Anwesenheit Vancomycin-intermediärer Subpopulationen (MHK = 8 mg/l) auf, die in Vancomycin-haltigen Medien selektiert werden konnten (69). Diese heterogen Vancomycin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämme (hetero-VRSA) wurden in zahlreichen japanischen Kliniken gefunden und als Vorläufer konstant Vancomycin-resistenter Klone (VRSA) und Ursache der in Japan hohen Inzidenz (>20%) des therapeutischen Versagens von Vancomycin bei MRSA-Infektionen vermutet (69). 1997 fanden sich erstmals zwei Vancomycin-intermediäre Stämme von *Staphylococcus aureus* in den USA bei Patienten nach mehrfachen Therapiezyklen mit Vancomycin aufgrund rekurrierender MRSA-Infektionen (22). Mittlerweile erschienen auch Berichte von VISA- und Hetero-VRSA-Isolaten aus Europa (34, 63, 120). Im Juni 2002 wurde in den USA erstmals ein klinisches *Staphylococcus aureus*-Isolat mit vollständiger Resistenz (MHK > 32 mg/l) gegenüber Vancomycin nachgewiesen (25). Die Resistenzmechanismen sind bisher nur ansatzweise geklärt, scheinen jedoch jenen bei *in vitro* selektierten Stämmen von *Staphylococcus aureus* mit reduzierter Glykopeptid-Empfindlichkeit (31) ähnlich zu sein, wobei elektronenmikroskopisch eine Akkumulation von Zellwandmaterial auffällt (13, 15, 147). Bei keinem der bisher entdeckten Stämme ließen sich Glykopeptid-Resistenzgene von Enterokokken nachweisen (21, 147, 159). In den meisten Fällen ging eine prolongierte oder wiederholte Behandlung einer MRSA-Infektion mit Vancomycin ohne ausreichenden klinischen Erfolg voraus (34, 147, 159), was für eine klinische Relevanz der VISA spricht, die allerdings für die Hetero-VRSA umstritten ist. VISA wurden bei Kontaktpersonen zu Indexpatienten bisher nicht isoliert, wenngleich die Mehrzahl letzterer als MRSA-Träger unter strengen Infektionskontrollmaßnahmen behandelt wurden

(22, 23, 147). Der Nachweis von VISA gelingt zuverlässig mit dem Reihenverdünnungstest und bestimmten automatisierten Verfahren, Agardiffusionstests weisen diese jedoch meist als sensibel aus (63, 147, 159).

5.3.2. Resistenz bei CONS

Wie bei *S. aureus* konnte auch bei CONS Resistenz gegenüber Penicillin durch β -Lactamase-Produktion kurz nach dessen Einführung nachgewiesen werden. Die Prävalenz der resistenten Stämme stieg im Lauf der Jahrzehnte kontinuierlich und erreicht heute 80 - 100%. (87, 108)

Ebenso ist seit der Einführung von Methicillin und Oxacillin ein zunehmender Anteil gegenüber diesen Substanzen resistenter Isolate zu verzeichnen, wobei die Raten stets höher als bei *S. aureus* lagen. Das NNISS registrierte zwischen 1980 und 1989 in den USA einen Anstieg von 20% auf 60%, die Paul-Ehrlich-Gesellschaft zwischen 1990 und 1995 in Mitteleuropa von 16% auf 56% Methicillin-resistenter CONS (87, 108).

Während bisher nur in Einzelfällen seit Ende der 1980er Jahre Vancomycin-Resistenz im Low-level-Bereich bei klinischen und *in vitro* selektierten Populationen berichtet wurde (10, 131, 135, 136), findet sich bei einem nennenswerten Anteil von CONS, vornehmlich bei *Staphylococcus haemolyticus*, Teicoplanin-Resistenz mit einer MHK von 32 mg/l oder mehr (3, 85, 131, 135). Diese tritt bei klinischen Isolaten nach Ergebnissen einer großen europäischen Multicenter-Studie bei 0,6% (41), nach Berichten mehrerer anderer Autoren bei etwa 2% auf (32, 57, 89). Sie lässt sich durch Selektion von Subpopulationen mit verminderter Glykopeptid-Empfindlichkeit *in vitro* bis zu einer MHK über 256 mg/l induzieren (100, 136, 142, 170, 172). Demgegenüber erscheint die *in-vitro*-Induktion von Vancomycin-Resistenz mit maximal erreichten MHK von 32 mg/l äußerst schwierig (10, 100, 136, 170). Ein diagnostisches Problem stellt die Bestimmung der MHK für Teicoplanin dar: Vor allem bei *Staphylococcus haemolyticus* schwanken die ermittelten Werte in Abhängigkeit von Medium und Größe des Inokulums erheblich, was die Vergleichbarkeit diesbezüglich durchgeführter Studien mindert, während dies bei MHK für Vancomycin in weitaus geringerem Maße geschieht (40, 80). Allerdings wird eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Teicoplanin und Vancomycin (MHK 8-16 mg/l) häufig von Agardiffusionstests nicht ausgewiesen (146, 158).

Bei Teicoplanin-resistenten CONS konnte elektronenmikroskopisch eine abnorme Oberflächenbeschaffenheit des Organismus dargestellt werden (54). Überdies wurde bei diesen ein zusätzliches zytoplasmatisches Membranprotein gefunden (116), der Mechanismus der Glykopeptid-Resistenz bei CONS ist jedoch bisher nicht geklärt.

Erwähnt sei noch die Resistenzrate gegenüber Gentamicin und Erythromycin, die nach Angaben der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für 1998 in Mitteleuropa auf jeweils etwa 50% zu beziffern sei (89). Auf Resistenzentwicklung gegenüber anderen Antibiotika sei hier nicht näher eingegangen.

Im Bereich der Neonatologie und speziell bei sehr kleinen Frühgeborenen finden sich ähnliche, wenngleich regional deutlich unterschiedliche Resistenzraten bei CONS wie die bisher genannten (79, 113, 132). Frühgeborene erfahren innerhalb der ersten Lebenswoche regelhaft eine Kolonisation der Haut mit CONS, wobei sowohl ein Besiedlungswechsel von einem geringen hin zu einem hohen Anteil multiresistenter und schleimproduzierender Stämme (30), als auch die primär persistierende Besiedlung mit multiresistenten CONS beschrieben wird (66).

5.3.3. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

Die intrinsische Resistenz der Enterokokken gegenüber zahlreichen antimikrobiellen Substanzen, wie allen Cephalosporinen, Clindamycin oder Aminoglykosiden (low-level), stellen eine Besonderheit dar, die diesen Organismen einen Überlebensvorteil unter antibiotischer Therapie einräumt. Da zudem Toleranz gegenüber zellwandaktiven Antibiotika besteht, d.h. diese nicht bakterizid wirken können, sind die therapeutischen Alternativen begrenzt. In den letzten Jahrzehnten erschwerten neue erworbene Resistenzen die Behandlung zusehends. Hervorzuheben sind diesbezüglich die Penicillin-Resistenz, welche teils mittels β -Lactamase-Produktion, v.a. aber durch Bildung alterierter Penicillin-Bindungs-Proteine zustande kommt, und die High-level-Resistenz gegen Aminoglykoside, die seit Ende der 1970er Jahre eine rasche Ausbreitung erfährt. Bei aller Besorgnis angesichts dieser Entwicklungen blieb doch Vancomycin als letzte Reserve wirksam. (67, 124, 139)

1988 wurde jedoch erstmals über Vancomycin-Resistenz bei klinischen Enterokokken-Isolaten berichtet (91, 166). In den folgenden Jahren traten VRE als Erreger nosokomialer Infektionen weltweit mit zunehmender Häufigkeit auf

(49, 151) und waren mitunter resistent gegenüber allen kommerziell erhältlichen Antibiotika (49).

Glykopeptid-Resistenz findet sich überwiegend bei *Enterococcus faecium*, weitaus seltener bei *Enterococcus faecalis* (20, 41, 73, 123, 151), wengleich erstgenannte Spezies mit 8-20 % aller Enterokokken-Isolate weniger verbreitet ist (20, 88, 123, 169). VRE breiteten sich zunächst in den USA rasch aus, das National Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS) vermeldete zwischen 1989 und 1993 einen Anstieg von 0,3% auf 7,9% aller Enterokokken-Isolate (18), 1997 wies die Surveillance-Network-Database-USA mehr als die Hälfte aller *Enterococcus faecium*-Isolate als Vancomycin-resistent aus, während es bei *Enterococcus faecalis* 1,5 % waren (73). Eine ähnliche Entwicklung scheint sich in Italien und Großbritannien abzuzeichnen: 2001 waren in einer multinationalen Studie 10,4% bzw. 19,6 % aller isolierten Enterokokken aus diesen Ländern Vancomycin-resistent (58). In den meisten übrigen europäischen Staaten kommt Glykopeptid-Resistenz bei Enterokokken mit weniger als 2 % vergleichsweise selten vor (41, 58, 88), in deutschen Surveys waren es Mitte der 1990er Jahre 0,6-1,5 % (123, 169).

Es erschienen zahlreiche Berichte über VRE-Epidemien, bei denen die Übertragung von Patient zu Patient durch medizinisches Personal oder eine Kontamination der Patientenumgebung aufgezeigt werden konnte (95, 114, 172). Mancherorts gelten VRE angesichts hoher intestinaler Besiedlungsraten unter hospitalisierten Patienten als endemisch (109). Eine vorangegangene, Selektionsdruck auf die intestinale Flora ausübende Therapie mit Glykopeptiden, Breitspektrum-Cephalosporinen oder Antibiotika mit hoher Aktivität gegen anaerobe Bakterien erwies sich dabei als bedeutsamer Risikofaktor (49, 114, 125, 140). Zudem prädisponieren langer Klinikaufenthalt, schwere Grunderkrankung, Immunsuppression und Dauerkatheter in Harnwegen und zentralen Venen zu Infektionen durch VRE (19). Auch als Erreger neonataler Septikämien konnten VRE isoliert werden (97, 101, 128, 139).

Es wird angenommen, dass Enterokokken die Determinanten der plasmidvermittelten High-level-Resistenz gegen Vancomycin und Teicoplanin vom Typ VanA, die den weitaus häufigsten Typ darstellt (41, 58), von intrinsisch Glykopeptid-resistenten Organismen unter dem Selektionsdruck hoher intestinaler Glykopeptid-Konzentrationen erworben haben (125). Dafür werden v.a. die orale

Vancomycin-Therapie Antibiotika-assoziiertes Durchfälle sowie die Supplementierung von Tierfutter mit dem Glykopeptid Avoparcin verantwortlich gemacht (125, 173). Die Resistenz vom Typ VanA konnte *in vitro* auf verschiedene andere gram-positive Organismen übertragen werden (91, 124) und ist, ebenso wie die Low-level-Resistenz gegen Vancomycin vom Typ VanB, praktisch immer mit einer High-level-Resistenz gegen Ampicillin verbunden (125). Durch *in-vitro*-Selektionsverfahren war in mehreren Studien keine Glykopeptid-Resistenz induzierbar, jedoch waren Erhöhungen der minimalen inhibitorischen Konzentrationen um ein Vielfaches zu beobachten (100, 121). VRE weisen, auch innerhalb einer Institution und bei im Rahmen von Epidemien gewonnenen Isolaten, eine deutliche genetische Variabilität auf (26, 109, 129). Sie sind auch außerhalb medizinischer Einrichtungen unter Umweltisolaten anzutreffen (172, 173).

Die Entdeckung resistenter Isolate, v.a. vom Typ VanB, durch Resistenzprüfung *in vitro* gelingt nicht immer, wobei bezüglich Zuverlässigkeit und Vergleichbarkeit verschiedener Methoden, insbesondere des Agardiffusionstests, kontroverse Berichte vorliegen (18, 77, 156).

Im Falle einer Epidemie haben sich Infektionskontrollmaßnahmen wie Surveillance, Isolierung oder Kohortierung und strenge hygienische Maßregeln als effektiv erwiesen (97, 128, 139). Verschiedene Empfehlungen sehen zudem einen zurückhaltenden Einsatz von Vancomycin vor und lehnen die prophylaktische Anwendung bei „VLBW-infants“ ab (19, 172).

5.3.4. Resistenz bei gram-negativen Bakterien

Die Antibiotikaresistenz bei gram-negativen Bakterien, vornehmlich Enterobakterien wie *Klebsiella*, *Serratia* und *Enterobacter spp.* sowie Pseudomonaden, wurde in den 1970er Jahren als ernstzunehmendes Problem in der antimikrobiellen Therapie v.a. kritisch kranker, hospitalisierter Patienten erkannt. Mit dem zunehmenden Einsatz von Aminoglykosiden und Betalaktamen war zugleich ein Anstieg der Resistenzraten gegenüber diesen Substanzen zu verzeichnen (163).

Unter dem selektiven Druck durch breiten Einsatz von Antibiotika entwickelten sich mittels chromosomaler Mutationen, Austausch genetischen Materials und induktiver Expression latenter chromosomaler Gene verschiedene

Resistenzmechanismen, von denen die enzymatische Inaktivierung die größte Bedeutung hat (85, 163). Vorrangig sind hier die Betalaktamasen zu nennen, die z.T. durch das Substrat erst induziert werden, was die rasche Resistenzentwicklung eines initial sensiblen Erregers zur Folge haben kann. Besonderes Augenmerk gilt seit der Erstbeschreibung 1983 den sogenannten „extended-spectrum“-Betalaktamasen (ESBL), die, in zahlreichen Varianten auftretend, die Hydrolyse aller Penicilline und Cephalosporine ermöglichen und deren Inzidenz seither zugenommen hat (119, 161). Weitere Mechanismen der Antibiotikaresistenz gram-negativer Mikroorganismen sind die Penetrationshemmung des Antibiotikums und die biochemische Veränderung dessen Angriffspunktes am Bakterium (85, 163).

Der schwerkranke Patient stellt das wichtigste Erregerreservoir dar; Infektionen ereignen sich zumeist endogen, oft, nachdem eine antibiotische Behandlung zur Eradikation der Normalflora geführt hat. Es kann jedoch auch die Übertragung resistenter gram-negativer Keime über die kontaminierten Hände des medizinischen Personals erfolgen. Darüber hinaus sind unbelebte Oberflächen, v.a. Nassbereiche bei Pseudomonaden, als mögliches Reservoir zu berücksichtigen (163). Überdies wurde die Transmission einzelner Klone zwischen verschiedenen Kliniken belegt (107).

Seit den frühen 1970er Jahren wird über Epidemien durch resistente gram-negative Bakterien, insbesondere *Klebsiella* und in den 1990er Jahren vermehrt *Enterobacter spp.* (43, 68, 152), auf neonatologischen Intensivstationen berichtet, wobei vor allem extrem unreife Frühgeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht, die invasive Therapien erhalten, betroffen sind (163, 164). Dabei konnte wiederholt der Nachweis eines jeweils identischen Erregerklons bei septisch erkrankten oder nasopharyngeal bzw. gastrointestinal besiedelten Patienten geführt werden (164, 167). Das Resistenzmuster der epidemischen Erreger spiegelte zumeist das Spektrum eingesetzter Antibiotika wider (163, 164). Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Breitspektrum-Betalaktamen zur empirischen Therapie bei Verdacht einer neonatalen Sepsis das Auftreten resistenter gram-negativer Spezies begünstigt (33). Zudem wurde über die erfolgreiche Unterbrechung einer *Enterobacter*-Epidemie auf einer neonatalen Intensivstation durch Elimination dieser Substanzen aus der empirischen Standard-Therapie berichtet (43).

Innerhalb der heterogenen Gruppe der gram-negativen Bakterien unterscheiden sich die Resistenzraten gegenüber verschiedenen Substanzen erheblich. Die weitere epidemiologische Betrachtung konzentriert sich auf die für die Fragestellung dieser Arbeit maßgebliche Cefotaxim-Resistenz bei Enterobakterien.

Unter den häufigen *Enterobacteriaceae*-Spezies wird in den meisten Studien für *Enterobacter* mit 20–60 % die höchste Resistenzrate gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation angegeben (48, 68, 89, 152), während jene für *Klebsiella* mit 1–15 % und für *E. coli* mit 0,3–2,2 % deutlich niedriger liegen (4, 48, 89), wenngleich vielerorts eine steigende Inzidenz resistenter Isolate dieser Spezies beobachtet wird (48, 89). Nach Angaben der Paul-Ehrlich-Gesellschaft lag die Rate Cefotaxim-resistenter Stämme in Mitteleuropa 1998 bei 24,3 % für *Enterobacter cloacae*, 0,3 % für *Escherichia coli*, 2,2 und 4,2 % für *Klebsiella pneumoniae* bzw. *oxytoca* (89). Cefotaxim-Resistenz ist insgesamt bei Enterobakterien-Isolaten von Intensivstationen deutlich häufiger als bei solchen von Normalstationen und bei diesen wiederum nochmals häufiger als bei Isolaten von nicht hospitalisierten Patienten nachzuweisen (48, 89).

5.4. Prophylaxe nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen

5.4.1. Glykopeptid-Antibiotika zur Prophylaxe katheter-assoziiertes Septikämien durch Koagulase-negative Staphylokokken

In Abschnitt 3.4.1 wurde die hier angewandte intermittierende Glykopeptid-Gabe zur Prophylaxe nosokomialer Septikämien durch CONS bei Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht ausgeführt. In zwei prospektiven, randomisierten klinischen Studien konnte sowohl mit Vancomycin (10 mg/kgKG/d i.v. in 2 ED), als auch mit Teicoplanin (5 mg/kgKG/d i.v. in 1 ED) in jeweils niedriger Dosierung eine signifikant niedrigere Inzidenz nosokomialer Septikämien durch CONS als ohne eine antibiotische Prophylaxe erreicht werden, wobei keine nennenswerten Nebenwirkungen oder Resistenzentwicklungen zu beobachten waren (104, 106).

In einer englischen Studie wurde Vancomycin prophylaktisch in gleicher Dosis und Applikationsform eingesetzt (27). Unter Berücksichtigung der in Abschnitt 3.1.2

ausgeführten diagnostischen Kriterien kam es bei 13,5 % in der Therapiegruppe gegenüber 31,5 % in der Kontrollgruppe zu mindestens einer Septikämie durch CONS.

In mehreren prospektiven, klinisch kontrollierten Studien wurden zur Prophylaxe von CONS-Septikämien bei sehr kleinen Frühgeborenen der parenteralen Infusionslösung 25 µg Vancomycin /ml beigelegt (5, 78, 150). Diese kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass das untersuchte Regime in der Lage sei, die Inzidenz nosokomialer Septikämien durch CONS (5) bzw. gram-positive Erreger (78) bzw. katheter-assoziierte Septikämien (150) signifikant zu senken. An der größten Patientenzahl wurde das genannte prophylaktische Regime in einer nicht blinden Studie durch Kacica et al. untersucht, wobei gram-positive Septikämien bei einem von 71 in der Vancomycin-Gruppe im Vergleich zu 24 von 70 in der Kontrollgruppe registriert wurden (78). Dieselbe Untersuchung ergab zudem eine signifikant kürzere Gesamtliegedauer zentralvenöser Katheter sowie das signifikant frühere Erreichen einer vollständig enteralen Ernährung. Spafford et al. (150) fanden im Gegensatz zu Baier et al. (5) keine signifikante Verkürzung der Hospitalisationsdauer, wobei in letztgenannter Untersuchung nur 38 Patienten eingeschlossen waren. Nebenwirkungen der Vancomycin-Gabe, Auftreten resistenter gram-positiver Organismen oder Zunahme gram-negativer oder fungaler Infektionen wurde in den Studien nicht beobachtet.

Die prophylaktische Verabreichung von Vancomycin an sehr kleine Frühgeborene wurde auch in anderer Applikationsform und mit anderer Zielsetzung untersucht. Marchand et al. beobachteten eine signifikante Reduktion der pharyngealen und trachealen bakteriellen Kolonisation unter oropharyngealer Instillation von Vancomycin bei beatmeten Neugeborenen, die zu einer im Vergleich zur Kontrollgruppe geringeren, statistisch jedoch nicht signifikanten, Häufigkeit bronchopulmonaler Infektionen bei diesen Kindern führte (99). Die Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis bei sehr kleinen Frühgeborenen konnte in einer Studie von Siu et al. durch eine orale Vancomycin-Prophylaxe signifikant um die Hälfte gesenkt werden (145).

In der Onkologie wurde in verschiedenen Studien die Effektivität von Glykopeptid-Antibiotika zur Prophylaxe von Infektionen durch partiell implantierte zentralvenöse Katheter untersucht. Eine Reduktion der Inzidenz gram-positiver Septikämien ließ sich sowohl durch Gebrauch von Heparin-Vancomycin-

Spüllösungen (137), als auch durch eine i.v.-Bolusgabe von Teicoplanin vor Katheteranlage zur Chemotherapie (94) erreichen.

Weitere Studien zum prophylaktischen Einsatz von Teicoplanin bei Frühgeborenen konnten in der Literatur nicht gefunden werden. In einer tierexperimentellen Untersuchung zeigte sich Teicoplanin ebenso effektiv wie Vancomycin zur Prophylaxe einer artifiziellen Infektion eines Fremdkörpers durch MRSA, während es in der Therapie einer solchen Infektion unterlegen war (133).

5.4.2. Antibiotika zur Prophylaxe gram-negativer Septikämien

Die bei 132 der in diese Studie eingeschlossenen Patienten zur Anwendung gekommene Translokationsprophylaxe mit Cefixim wird in Abschnitt 3.4.2 beschrieben, nähere Ausführungen finden sich bei Möller et al. (105).

In der Literatur fanden sich keine Untersuchungen eines vergleichbaren Vorgehens bei Früh- oder Neugeborenen. Zobel et al. führten bei Patienten einer pädiatrischen Intensivstation eine selektive intestinale Dekontamination mit Polymyxin E, Gentamicin und Amphotericin B p.o. sowie Cefotaxim i.v. durch, was zur signifikanten Reduktion der Kolonisation von Atemwegen und Intestinum mit gram-negativen Erregern und Hefepilzen sowie zu einer im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich geringeren Häufigkeit von Infektionen führte (176).

5.4.3. Andere Maßnahmen zur Prophylaxe nosokomialer Infektionen

Auf allgemeine hygienische Maßregeln zur Prävention nosokomialer Infektionen sei hier nicht näher eingegangen, diesbezüglich sei insbesondere auf die „Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections„ der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verwiesen (24).

Dass die Anwendung strikter hygienischer Infektionskontrollmaßnahmen Epidemien auf neonatologischen Intensivstationen eindämmen könne, wurde wiederholt berichtet (1, 68, 97, 128, 139), wobei der mikrobiologischen Surveillance, insbesondere der Identifizierung von Erregerreservoirs in der unbelebten Umgebung der Patienten, z.B. Blutgas-Analysegeräten oder Thermometern, mehrfach eine entscheidende Rolle zukam (35, 90).

Auch die kalkulierte Wahl der Standardtherapie bei nosokomialen Septikämien des Frühgeborenen, v.a. der Verzicht auf Breitspektrum-Cephalosporine, scheint

einen präventiven Einfluss auf Epidemien durch multiresistente Erreger wie *Enterobacter cloacae* zu haben (33, 43).

Kontroverse Ergebnisse lieferten zwischen 1984 und 1994 zahlreiche Untersuchungen der Effektivität von i.v. appliziertem Immunglobulin zur Prophylaxe der nosokomialen Sepsis bei Frühgeborenen. Nachdem Ende der 1980er Jahre zahlreiche Publikationen erfolgversprechende Daten präsentierten (76), erwies sich zuletzt die passive Immunisierung in den beiden größten Studien von Fanaroff et al. (38) und Weisman et al. (171) als nicht effektiv. In einer Metaanalyse von 12 Studien durch Jenson und Pollock (76) konnte ein statistisch signifikanter, aber geringer prophylaktischer Effekt der i.v.-Immunglobulin-Gabe aufgezeigt werden.

Ebenfalls am unreifen Immunsystem des Frühgeborenen setzt die Gabe der Zytokine „granulocyte colony stimulating factor“ (G-CSF) bzw. „granulocyte-macrophage colony stimulating factor“ (GM-CSF) zur Prophylaxe oder Therapie der häufig postnatal auftretenden Neutropenie an, mit dem Ziel, durch Neutropenie begünstigte Septikämien zu verhindern. Wenngleich in einer Studie die Häufigkeit nosokomialer Septikämien signifikant gesenkt wurde (56), ist dieses prophylaktische Regime noch nicht hinreichend untersucht, um es außerhalb klinischer Studien anzuwenden (16). Eine Metaanalyse der bisher vorliegenden Untersuchungen zeigte keine signifikante Senkung der Mortalität (16).

Weitere prophylaktische Maßnahmen haben eine Keimreduktion an der Kathetereintrittsstelle bei Frühgeborenen mit zentralvenösem Zugang zum Ziel. So ließ sich durch einen mit Chlorhexidinguconat imprägnierten Verband die Wahrscheinlichkeit eines Keimnachweises an der Katheterspitze nach dessen Entfernung mindern, ohne dass dies zu einer signifikanten Reduktion katheter-assoziiertes Septikämien führte (50). Die topische Anwendung von Mupirocin an der Eintrittsstelle hatte das Auftreten Mupirocin-resistenter CONS zur Folge, welche die Katheter besiedelten. Nach Einstellung dieses Regimes war dieser Trend rasch rückläufig (174).

Ein anderer vielversprechender Ansatz ist die Verwendung mit antimikrobiellen oder antiseptischen Substanzen beschichteter Katheter. Dabei ließ sich die Inzidenz von Katheterinfektionen durch eine Beschichtung mit Chlorhexidin-Silbersulfadiazin oder Minocyclin-Rifampicin bei einer Liegezeit des Katheters unter 7 Tagen signifikant vermindern (117).

Darüber hinaus gelang es in zwei kleinen Studien durch Hautpflege mit Emollientien bei Frühgeborenen das Infektionsrisiko zu senken (149).

Mit der Einführung von Strukturen zum Qualitätsmanagement und der Erarbeitung evidenzbasierter Leitlinien sind in jüngster Zeit Maßnahmen zur nicht-medikamentösen Prävention wieder verstärkt in den Vordergrund gerückt. Durch Standardisierung diagnostischer, therapeutischer und präventiver Maßnahmen sowie diesbezüglicher Intensivierung von Information und Ausbildung konnte eine Reduktion der nosokomialen Infektionsrate und des Verbrauchs antimikrobieller Substanzen auf neonatologischen Intensivstationen demonstriert werden (12, 84, 127, 138).

6. Diskussion

6.1. Veränderungen und Charakteristika der mikrobiologischen Isolate

6.1.1. Besiedlungscharakteristika der oberen Atemwege

Während des Beobachtungszeitraumes dieser Studie wurden routinemäßig ein- bis zweimal wöchentlich Tracheal- bzw. Rachensekret und Stuhl zur mikrobiologischen Diagnostik gewonnen (siehe Abschnitte 3.5 und 4.1.4). Die patientenunabhängige Betrachtung der Häufigkeit und Verteilung der aus Tracheal- oder Rachensekret kultivierten Erstisolate zeigt, dass im Gegensatz zu den angeführten Literaturdaten (30, 42, 66) Enterobakterien mit 42 % die am häufigsten zu findenden Mikroorganismen darstellen, während der Anteil der CONS an den positiven Kulturen lediglich 25 % beträgt. Eine weitere Differenzierung der CONS aus Atemwegsproben erfolgte nur in 10 Fällen, in denen jeweils *S. epidermidis* isoliert wurde. Dritthäufigster Keim war *Staphylococcus aureus* mit 12 % aller Erstisolate.

Zwischen 1990 und 1994 sind etwa 70 % der Patienten mit CONS in den oberen Atemwegen besiedelt, danach reduziert sich der Anteil signifikant auf zuletzt etwa 20 % 1996 und 1997. Diese Keime stellen normalerweise konstant den Hauptanteil der Flora des Frühgeborenen dar (30, 42, 66, 153), so dass diese Entwicklung sich nicht allein durch natürliche Fluktuation erklären lässt. Auch wenn der zeitliche Zusammenhang nur bedingt gegeben ist, so ist doch zu vermuten, dass die seit 1991 angewandte Glykopeptid-Prophylaxe, zumindest teilweise, für diese Entwicklung ursächlich ist.

In der patientenbezogenen Betrachtung der Atemwegsbesiedlung durch Enterobakterien fällt, neben der vergleichsweise hohen Besiedlungsrate insgesamt, die zeitliche Entwicklung durch Raten um 70 % zu Beginn und am Ende des Erfassungszeitraumes und einen zwischenzeitlichen Abfall auf etwa die Hälfte auf. Diese Entwicklung verläuft parallel zur in Abschnitt 6.1.2 beschriebenen, noch wesentlich deutlicheren Schwankung der enterobakteriellen Besiedlung des Intestinums.

Die Analyse der Besiedlung der oberen Atemwege in Abhängigkeit vom postnatalen Alter zeigt die signifikant frühere Kolonisation mit CONS im Vergleich zu Enterobakterien und *S. aureus* und bestätigt damit die Ergebnisse anderer Studien, die die frühe Besiedlung durch CONS bei hospitalisierten Frühgeborenen beschrieben (30, 81, 132). Darüber hinaus weisen die vorliegenden Daten die weitgehende Konstanz dieser Konstellation aus. Somit ergibt sich vordergründig kein Anhalt dafür, dass sich unter der Glykopeptid-Prophylaxe der Zeitpunkt eines erstmaligen Nachweises von CONS nach hinten verschiebt. Letztlich kann aufgrund der vor Beginn der Vancomycin-Studie niedrigeren Frequenz routinemäßiger Atemwegsproben (siehe Abschnitt 4.1.4) dieser Gesichtspunkt jedoch nicht zuverlässig beurteilt werden, da der Zeitpunkt des Erstnachweises 1990 bei gleicher Untersuchungsfrequenz wie in den folgenden Jahren durchaus früher hätte liegen können.

6.1.2. Intestinale Besiedlungscharakteristika

Die Ergebnisse der Untersuchung der aus regelmäßigen Stuhlkulturen (siehe Abschnitte 3.5 und 4.1.4) gewonnenen Erstisolate spiegeln die Heterogenität der Resultate anderer Studien wieder (11, 53, 112, 130, 144). Hinsichtlich der Häufigkeit der intestinalen Kolonisation mit Enterobakterien änderte sich die epidemiologische Situation während der untersuchten acht Jahre zweimal einschneidend: Die Jahre 1990 und 1991 wurden von einer prolongierten Epidemie durch *Serratia marcescens* geprägt, die mit einer hohen intestinalen Besiedlungsrate von über 50 % und hoher Morbidität und Mortalität (105) einherging. Ähnliche, z.T. lang anhaltende *Serratia*-Epidemien, die gleichfalls oft mit intestinaler Besiedlung assoziiert waren, wurden in der Literatur beschrieben, wobei mehrfach die patientennahe unbelebte Umgebung als Erregerreservoir identifiziert werden konnte (45, 112). Im hiesigen Falle brach die Epidemie mit Einführung der Cefixim-Prophylaxe ab (105). In den folgenden Jahren 1992-95 wiesen jeweils weniger als 30 % der Patienten Enterobakterien im Stuhl auf, ohne dass eine Gattung vorherrschend war, ehe ab 1996 wieder ein sprunghafter Anstieg der Besiedlungsrate auf zuletzt 90 % im Jahr 1997 zu verzeichnen war. Hieran waren sowohl *E. coli*, als auch *Klebsiella*, vorrangig aber *Enterobacter* beteiligt, wobei es im Trend zur Zunahme von Infektionen durch diese Erreger kam (siehe Abschnitt 6.5). Das endemische Auftreten multiresistenter

Enterobacter wird im Zusammenhang mit der Cefixim-Prophylaxe in Abschnitt 6.3 noch eingehender diskutiert. Die zuletzt hohe Inzidenz der intestinalen Kolonisation mit multiresistenten Enterobakterien ist angesichts des hier untersuchten Patientengutes, das aufgrund des niedrigen Geburtsgewichtes, der langen Hospitalisationsdauer und der hohen Exposition gegenüber Antibiotika als prädisponiert angesehen werden kann (144), nicht überraschend. Wohl aber erscheint die ausgeprägte Zunahme der Besiedlungsrate zwischen 1995 und 1996 bei unverändertem prophylaktischen und therapeutischen Regime bemerkenswert. Eine denkbare Erklärung könnte ein „Sekundärversagen“ der Cefixim-Prophylaxe sein. Der plötzliche Rückgang der intestinalen Besiedlung durch Enterobakterien 1991/92 dürfte sicherlich zu einem gewissen Teil dieser oralen und damit insbesondere auf die intestinale Flora wirkenden Prophylaxe zuzuschreiben sein, die im Prinzip auch die Behandlung eines Trägerstatus' mit der zu erwartenden Folge einer Verminderung des horizontalen Transfers darstellt. Mit zeitlicher Verzögerung könnte es dann zur Selektion der etwa zu 50 % *in vitro* resistenten *Enterobacter spp.* gekommen sein. Die rasche Vermehrung dieser wäre mutmaßlich unter den für die meisten anderen Mikroorganismen schwierigen Bedingungen einer Prophylaxe mit einem Glykopeptid und einem Breitspektrum-Cephalosporin begünstigt.

Zu Beginn der Studie 1990 ließ sich bei etwa einem Drittel aller Patienten eine intestinale Kolonisation mit CONS nachweisen, 1997 war der Anteil, trotz häufigerer routinemäßiger Stuhlkulturen (siehe Abschnitt 4.1.4), signifikant auf 10 % reduziert. Ebenso wie der Rückgang der Atemwegsbesiedlung dürfte die Glykopeptid-Prophylaxe hierfür verantwortlich sein.

Andere Mikroorganismen wurden in weitgehend konstanter Häufigkeit im Stuhl nachgewiesen, wobei der Anteil der Enterokokken mit 4 % im Vergleich zu anderen Studien (162) auffallend gering ist, was veranschaulicht, dass ein nennenswerter Selektionsvorteil der Enterokokken durch den breiten prophylaktischen und therapeutischen Einsatz von Cephalosporinen nicht bestand. Möglicherweise wird dieser durch die Anwendung der Glykopeptid-Prophylaxe aufgehoben.

6.2. Resistenzlage gram-positiver Erreger

6.2.1. Resistenz bei *Staphylococcus aureus*

Die im Beobachtungszeitraum dieser Studie weitgehend konstante Häufigkeit von Penicillin- (im Mittel 89,4 %) und Gentamicin-Resistenz (im Mittel 10,6 %) bei den insgesamt 302 untersuchten Isolaten von *Staphylococcus aureus* liegt für erstere leicht über den Prävalenzangaben für Mitteleuropa der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für den selben Zeitraum (77-80 %, Intensivstationen 85 %), für letztere entspricht sie diesen in etwa (10-14 %), wobei sie deutlich unter den für Intensivstationen (23 %) erhobenen liegt (88, 89).

Der Anteil Oxacillin-resistenter Stämme betrug in den Jahren 1990 bis 1993 25 %, ein letzter MRSA-Nachweis im untersuchten Patientengut erfolgte 1994. Im weiteren Beobachtungszeitraum zeigte sich trotz häufigeren Nachweises von *Staphylococcus aureus* keine Oxacillin-Resistenz mehr, was im Gegensatz zum deutlichen Anstieg der Gesamtprävalenz dieser Stämme in Mitteleuropa im selben Zeitraum steht (87). Dieser Umstand unterstreicht die eingeschränkte Übertragbarkeit dieser Daten auf die einzelne Behandlungseinrichtung. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen ein Verschwinden der vormals in dieser Patientengruppe endemischen MRSA, wobei einschränkend hervorgehoben werden muss, dass diese nur einen Teil der auf den in die Studie einbezogenen Stationen behandelten Früh- und Neugeborenen darstellt. Da zu dieser Zeit keine neuen Infektionskontrollmaßnahmen als die zuvor angewandten (Isolierung, Kohortierung, Desinfektionsmaßnahmen, Pflege mit Kittel und Handschuhe) eingeführt wurden, erscheint ein Zusammenhang des Verschwindens der MRSA mit der Einführung der prophylaktischen Glykopeptid-Gabe, die zwischen 1991 und 1997 etwa 77 % aller erfassten Patienten, v.a. jene mit erhöhtem Risiko einer Besiedlung und Infektion durch MRSA, erhielten, nicht ausgeschlossen. Dieser vermehrte Einsatz von Glykopeptiden, die auch Bestandteil der empirischen Therapie bei late-onset-Sepsis waren, könnte den Selektionsvorteil der MRSA gegenüber Oxacillin-sensiblen Stämmen aufgehoben haben, zumal diese Antibiotika, wenngleich höher dosiert, erfolgreich zur Eradikation MRSA-besiedelter Patienten angewandt wurden (98, 143).

Zusammenfassend ist es möglicherweise als positiver Nebeneffekt der Glykopeptid-Prophylaxe zu einer Eradikation von MRSA im untersuchten Patientengut gekommen. Eine Indikation zum Einsatz niedrigdosierter Glykopeptid-Antibiotika zur Behandlung eines MRSA-Trägers lässt sich hieraus nicht ableiten.

Gegen Ende des Studienzeitraumes wurden in Japan erstmals MRSA mit verminderter Glykopeptid-Empfindlichkeit isoliert, diesbezügliche Berichte aus den USA folgten (21, 22, 69). Übereinstimmend wurden der Reihenverdünnungstest oder bestimmte automatisierte Verfahren wie der Etest als Nachweismethode der Wahl angegeben. Glykopeptid-intermediäre Isolate (GISA) entgingen dem Agardiffusionstest, der in der vorliegenden Studie zur Empfindlichkeitsprüfung verwendet wurde (147, 159). Somit ergibt sich in der mikrobiologischen Surveillance, wie sie im Erfassungszeitraum der Studie durchgeführt wurde, eine Nachweislücke. Unter den MRSA mit verminderter Glykopeptid-Empfindlichkeit existieren auch solche, die lediglich gegenüber Teicoplanin intermediär oder heterogen resistent sind (37). Solche Isolate wären ebenfalls der Surveillance entgangen, da, trotz des Ersatzes von Vancomycin durch Teicoplanin im Verlauf des Studienzeitraumes, lediglich die Empfindlichkeit gegenüber ersterem, nicht jedoch gegenüber Teicoplanin geprüft wurde.

Schlussfolgernd ist die in der Studie durchgeführte mikrobiologische Routinediagnostik nicht geeignet, GISA nachzuweisen. Zur optimalen Surveillance unter einem prophylaktischen Einsatz von Glykopeptiden müsste eine Empfindlichkeitsprüfung von Vancomycin und Teicoplanin mit dem Reihenverdünnungstest oder geeigneten automatisierten Verfahren erfolgen.

6.2.2. Resistenz bei CONS

Etwa 30 % der in der Studie untersuchten CONS-Isolate wurden weiter differenziert, wobei lediglich zwei von den 97 differenzierten nicht der Spezies *S. epidermidis*, sondern *S. haemolyticus* angehörten. Aus diesem Grund lassen sich die Resistenzdaten dieser Studie annähernd mit den Daten der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) zu Resistenzen bei *S. epidermidis* in Mitteleuropa in den 1990er Jahren vergleichen (88, 89). Der Anteil der Penicillin- (97 %) und Gentamicin-resistenten Isolate in dieser Studie (84 %) war gegenüber den PEG-

Daten mit etwa 85 % bzw. 50 % deutlich größer. Dies trifft auch bei ausschließlicher Berücksichtigung der Isolate von Intensivstationen zu (90 % bzw. 67 % für alle CONS 1995).

Ähnlich deutlich imponiert im Vergleich mit den PEG-Daten der in dieser Studie höhere Anteil Oxacillin-resistenter Isolate mit 82 % gegenüber etwa 60 % bei *S. epidermidis* und 74 % bei nicht näher differenzierten CONS, die von Intensivstationen stammen.

76 % der CONS-Isolate dieser Studie sind gegenüber allen drei genannten Substanzen resistent, was die bekannte häufig vorliegende Parallelresistenz Oxacillin-resistenter Staphylokokken bestätigt (88). Berichte von anderen neonatologischen Intensivstationen geben eine ähnlich hohe Prävalenz multiresistenter CONS an (113), so fanden Kastner et al. Resistenz bei jeweils über 90 % der bei klinischen Infektionen Früh- und Neugeborener nachgewiesenen CONS gegenüber den drei erwähnten Substanzen (79)

Die in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Isolierung erhobenen Resistenzprofile zeigen unter den CONS-Isolaten der ersten zwei Lebenstage in 37 % Oxacillin-Resistenz, welche einen signifikanten Anstieg auf 78 % zwischen drittem und siebten Lebenstag erfährt. Diese Zahlen bestätigen die Studie von D'Angio et al (30), in der der Anteil mit multiresistenten CONS besiedelter Frühgeborener von 32 % am ersten auf 82 % am siebten Lebenstag zunahm, und demonstrieren die beim hospitalisierten Frühgeborenen innerhalb weniger Lebenstage sich vollziehende Besiedlung mit nosokomialen, multiresistenten CONS.

Unter dem prophylaktischen Einsatz von Glykopeptiden ist die mögliche Resistenzentwicklung gegenüber diesen Substanzen von vorrangiger Bedeutung. Alle 302 untersuchten CONS-Isolate wurden in der Resistenztestung mittels Agardiffusionstest als sensibel gegenüber Vancomycin ausgewiesen. Dies überrascht nicht angesichts des nach wie vor sehr seltenen Auftretens von Vancomycin-Resistenz bei CONS (32, 41, 88, 89) und ihrer geringen Induzierbarkeit *in vitro* (10, 100, 136, 170). Einschränkend muss jedoch bemerkt werden, dass Vancomycin-intermediäre Isolate (MHK 8-16 mg/l), ebenso wie bei *S. aureus*, in Agardiffusionstests häufig dem Nachweis entgehen (32, 146, 158).

Resistenz von CONS gegen Teicoplanin ist, wenngleich ebenfalls selten, so doch mit 0,6 – 3,5 % (32, 41, 57, 88, 89) deutlich häufiger als gegen Vancomycin anzutreffen. Sie ist vornehmlich bei *S. haemolyticus* zu finden, den Erhebungen

der PEG aus Mitteleuropa zufolge 1998 bei 8 % aller Isolate dieser Spezies, 17 % wurden als intermediär eingestuft (89). Der Anteil von *S. haemolyticus* an den CONS in dieser Studie fiel mit 2 % (der differenzierten Isolate) gegenüber 6 – 14 % niedriger aus, als in großen überregionalen europäischen Surveys (41, 88). Doch auch bei *S. epidermidis* zeigte sich in der genannten PEG-Studie immerhin ein Anteil von 3,8 % intermediär und 0,9 % resistent gegen Teicoplanin (89). Zu den Isolaten der vorliegenden Studie kann keine Aussage zur Teicoplanin-Empfindlichkeit gemacht werden, da deren Testung nicht erfolgte, was, nicht zuletzt aufgrund der vergleichsweise einfachen *in vitro*-Induktion Teicoplanin-resistenter CONS aus Subpopulationen mit verminderter Empfindlichkeit (100, 136, 142, 170, 172), die Aussagekraft bezüglich einer möglichen Entwicklung von Glykopeptid-Resistenz bei CONS unter dem beschriebenen prophylaktischen Regime deutlich mindert.

Ebenso wie zur Erfassung von GISA, wäre die Empfindlichkeitsprüfung für beide genannten Glykopeptid-Antibiotika mit einem ausreichend sensitiven Verfahren zur mikrobiologischen Surveillance unter einem potentiell Glykopeptid-Resistenz fördernden Regime wünschenswert.

6.2.3. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

Der fehlende Nachweis von Vancomycin-Resistenz unter 106 Enterokokken-Isolaten überrascht angesichts der in Deutschland niedrigen Prävalenz von 0,6 – 1,5 % (123, 169) nicht, zumal diese unter Ausklammerung auftretender Epidemien noch niedriger ausfallen dürfte. Auch der Anteil von 9,6 % *Enterococcus faecium* an allen differenzierten Enterokokken-Isolaten liegt im Bereich der deutschen Multicenter-Studien von Reinert et al. und Wallrauch et al. (123, 169).

Der Umstand, dass die Resistenzprüfung in dieser Studie mittels Agardiffusionstest und nicht, wie in den meisten Studien, mittels Mikrodilutionsverfahren erfolgte, schränkt die Aussagekraft des Ergebnisses der Vancomycin-Empfindlichkeit bei 100 % aller Enterokokken-Isolate geringfügig ein. Es existieren Studien, die eine große Übereinstimmung der Methoden berichten (77), ebenso wie solche, die dem Agardiffusionstest eine geringere Genauigkeit zuschreiben (156), wenngleich „major errors“, also die Testung eines resistenten Keimes als sensibel, eine Ausnahme darstellen. Die nicht durchgeführte Empfindlichkeitsprüfung gegen Teicoplanin scheint, im Gegensatz zu den

Staphylokokken, bezüglich der Enterokokken die Interpretation der Studienergebnisse nicht zu erschweren. In der Durchsicht der Literatur fanden sich keine Berichte von Teicoplanin-resistenten, jedoch Vancomycin-sensiblen Enterokokken.

Es ist anzunehmen, dass das untersuchte Patientenkollektiv aufgrund des unreifen Immunsystems, der zur Anwendung kommenden invasiven diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, der langen Hospitalisationsdauer und der häufigen Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie mit breitem Wirkungsspektrum ein überdurchschnittliches Risiko trägt, an VRE-Infektionen zu erkranken (19, 97, 101, 139).

Bei erwiesenermaßen erhöhtem Risiko eines Auftretens Vancomycin-resistenter Enterokokken unter einer Glykopeptid-Therapie (49, 114, 125, 140) ist in Anbetracht des hier angewandten Regimes zur Prophylaxe nosokomialer Septikämien durch CONS das bisherige Ausbleiben von VRE als erfreulich anzusehen. Insgesamt muss man jedoch sehr kleine Frühgeborene, die prophylaktisch Glykopeptide erhalten, als Hochrisikogruppe für die Entwicklung von VRE-Infektionen ansehen, weshalb auch weiterhin der mikrobiologischen Surveillance diesbezüglich höchste Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte, zumal von einem prophylaktischen Einsatz von Glykopeptiden bei sehr kleinen Frühgeborenen in Empfehlungen zur Kontrolle von VRE abgeraten wird (19, 139, 172). Falls in Deutschland, wo die Resistenzsituation bei Enterokokken nach wie vor günstig ist, eine ähnliche Entwicklung der epidemiologischen Situation wie in den USA und neuerdings in ersten europäischen Staaten eintreten sollte, ergäbe sich in der Abwägung von Nutzen und Risiko der Glykopeptid-Prophylaxe eine Verschiebung hin zu letzterem, was zum Überdenken der bisherigen Praxis führen müsste.

6.3. Cefotaxim-Resistenz bei Enterobakterien

Bezüglich der Resistenzentwicklung von Enterobakterien ist in dieser Studie die Frage des Einflusses der prophylaktischen Gabe von Cefixim wesentlich. Als Cefotaxim-Derivat mit fast identischem Wirkspektrum (175) lässt sich bei nicht

durchgeführter Resistenztestung für Cefixim dessen *in-vitro*-Aktivität annäherungsweise aus der von Cefotaxim ableiten.

Die Prävalenz von Cefotaxim-Resistenz liegt in dieser Studie bei *Enterobacter* mit fast 50 % gegenüber 20-30 % zwar deutlich über der großer europäischer Multicenterstudien (62, 89, 154), allerdings fanden sich in anderen Studien, die Isolate von neonatologischen Intensivstationen, auf denen Cefotaxim häufig zum Einsatz kam, untersuchten, ähnlich häufig Cefotaxim-resistente *Enterobacter* (68, 152). Auch bei *Klebsiella spp.* findet sich Cefotaxim-Resistenz mit 8,9 % gegenüber 2-3 % häufiger als in den o.g. Studien (62, 89, 154), wobei auch hier Studien existieren, bei denen vergleichbare oder noch höhere Raten angegeben werden (4, 48). Während in dieser Studie sich über 25 % aller *Serratia*-Isolate als Cefotaxim-resistent erwiesen, waren dies in zwei deutschen Multicenterstudien lediglich 1-5 % bei der weitaus häufigsten Spezies *S. marcescens* (89, 154). Von den hier untersuchten *Enterobacteriaceae* weist *E. coli* die geringste Resistenzrate gegenüber Cefotaxim auf. Die gefundenen 0,9 % liegen im Bereich der genannten europäischen Multicenterstudien (62, 89, 154). Abgesehen von *E. coli* lässt sich zusammenfassend für diese Studie eine vergleichsweise hohe Prävalenz Cefotaxim-resistenter Enterobakterien konstatieren.

De Man et al. fanden bei Einsatz von Cefotaxim und Amoxicillin im Vergleich zu Penicillin G und Tobramycin in der empirischen Therapie der Neugeborenen-sepsis eine signifikant häufigere Besiedlung der Neugeborenen mit gegenüber diesem Regime resistenten Bakterien, wobei *Enterobacter spp.* vorherrschend waren (33). Finnström et al. berichteten über die erfolgreiche Eindämmung einer Epidemie durch Cephalosporin-resistente *Enterobacter cloacae* in einer neonatologischen Intensivabteilung durch Ersatz von Cefotaxim und Ampicillin durch Penicillin G und Netilmicin in der empirischen Therapie nachdem eine Kohortierung alleine ohne Effekt geblieben war (43). Beide Studien legen nahe, dass der Einsatz von Cefotaxim als Mittel der Wahl bei Sepsisverdacht auf neonatologischen Intensivstationen, wie er auch während des gesamten Beobachtungszeitraumes dieser Studie erfolgte (siehe Abschnitt 3.3), ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten Cephalosporin-resistenter Enterobakterien ist. Im Falle der hier untersuchten Patientengruppe wird die Exposition gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation durch die Translokationsprophylaxe mit Cefixim (siehe Abschnitt 3.4.2) zusätzlich erhöht. Zu Beginn des

Beobachtungszeitraumes war Cefotaxim bereits in der empirischen Standardtherapie etabliert, weshalb die o.e. hohe Rate Cefotaxim-resistenter Enterobakterien unter diesen Umständen erwartungsgemäß (68, 152) erscheint. Dabei ist zu bemerken, dass mit zunehmender Hospitalisationsdauer, und damit wahrscheinlicherer Exposition gegenüber Cephalosporinen, der Anteil der Spezies mit häufigerer Cefotaxim-Resistenz, insbesondere *Enterobacter*, wächst, was als zusätzlicher Hinweis auf einen Zusammenhang mit der empirischen Sepsistherapie angesehen werden kann. Auch wenn die Häufigkeit von Cefotaxim-Resistenz unter Enterobakterien zwischen 1990 und 1997 nicht signifikant schwankte, so fällt doch auf, dass es ab 1995 zu einer deutlichen Zunahme der intestinalen Besiedlung durch *Enterobacter* kommt. 1997 wurde bei 61% aller Patienten dieser Keim im Stuhl nachgewiesen, davon erhielten die Hälfte daraufhin Cefixim. Trotzdem ließ sich *Enterobacter* nach mindestens dreitägiger Behandlung bei 13 von 17 Patienten noch im Stuhl nachweisen. Bei 35 % der mit *Enterobacter* kolonisierten Patienten wurde der Erreger erstmals unter laufender Translokationsprophylaxe nachgewiesen. Cefixim führt normalerweise zu einer Reduktion von Enterobakterien in der Darmflora (175). So liegt es nahe, dass dessen prophylaktischer Einsatz für resistente Stämme einen Selektionsvorteil bedeuten dürfte. Es lässt sich vermuten, dass neben dem Einsatz von Cefotaxim in der Sepsistherapie auch die prophylaktische Gabe von Cefixim das Auftreten von gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation resistenten Enterobakterien begünstigt.

Die durchgeführte Prophylaxe mit Cefixim ist augenscheinlich nicht geeignet, die intestinale Vermehrung Cefotaxim-resistenter *Enterobacter* zu verhindern, jedoch traten unter dieser keine Septikämien durch gram-negative Erreger auf, was die Frage aufwirft, ob die Prophylaxe möglicherweise dennoch die Translokation dieser Erreger aus dem Intestinum in die Zirkulation des Frühgeborenen zu unterbinden vermag. Eine Beurteilung dessen erlauben die Daten dieser Untersuchung nicht.

6.4. Negative mikrobiologische Befunde

6.4.1. Sepsisverdacht ohne Erregernachweis in der Blutkultur

Unter der Annahme, dass klinisch sepsisverdächtige Zustände mit einem CRP-Wert über 20 mg/l sich in ihrer Gesamtheit aus tatsächlichen bakteriellen Sepsisfällen und anderen Zuständen zusammensetzen, müsste unter einem Regime, das Septikämien effektiv vorbeugt, auch eine Reduktion der Inzidenz dieser Verdachtsfälle ohne Erregernachweis zu verzeichnen sein. Diese fiele allerdings theoretisch geringer als die Reduktion der Sepsisinzidenz aus, und zwar in Abhängigkeit davon, welchen Anteil tatsächliche, aber nicht mikrobiologisch gesicherte Sepsisfälle ausmachten. Da dieser Anteil sich nicht bestimmen lässt, ist aufgrund des in dieser Arbeit beobachteten, leichten tendenziellen, aber nicht statistisch signifikanten Rückganges der Verdachtsfälle keinerlei Aussage darüber möglich, ob das prophylaktische Regime zum relativ häufigeren Auftreten der Verdachtsfälle gegenüber den gesicherten Septikämien durch Unterdrückung des kulturellen Wachstums etwaiger Sepsiserreger beigetragen hat. Betrachtete man alle Verdachtsfälle als tatsächliche Septikämien ergäbe sich im Vergleich von 1990 mit den Jahren 1991-97 anstelle eines Verhältnisses von 27 zu durchschnittlich 5,3 Episoden jährlich eines von 38 zu 13, welches ebenfalls eine signifikante Senkung der Sepsisinzidenz bedeutete, was wiederum eine Verschiebung größeren Ausmaßes von gesicherten Sepsisfällen hin zu Verdachtsfällen ausschließt, zumal sich die Inzidenzdichte der Verdachtsfälle von 3,4 im Jahr 1990 auf 2,1 / 1000 Patiententage in den Jahren 1991-97 vermindert hat. Somit lässt sich zusammenfassend feststellen, dass das denkbare Problem einer geringeren Sensitivität der mikrobiologischen Diagnostik allenfalls eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint.

In der Literatur fanden sich keine Daten, die zum Vergleich mit den hier genannten hätten herangezogen werden können.

6.4.2. Häufigkeit negativer Surveillance-Kulturen

Die in Abschnitt 4.4.2 dargestellten Ergebnisse beziehen sich im Gegensatz zu den patienten- und erregerebezogenen in Abschnitt 4.1.3 auf die jeweilige Gesamtheit der Atemwegs- und Stuhlproben. Da Enterobakterien und CONS den

Großteil der positiven Isolate darstellen, ist es nicht überraschend, dass die zeitliche Entwicklung der Inzidenz negativer Surveillance-Kulturen in etwa ein „Negativbild“ der in Abschnitt 4.1.3 dargestellten Resultate ergibt. Kurz zusammenfassend ist zu konstatieren, dass unter den genannten prophylaktischen Regimes insgesamt der Anteil der negativen Surveillance-Kulturen zugenommen hat, woraus sich schlussfolgern lässt, dass die signifikante Senkung der Sepsisinzidenz (siehe Abschnitt 4.5.1) zumindest teilweise über den Weg einer Reduktion der bakteriellen Besiedlung zustande gekommen sein dürfte. Darüber hinaus sei auf die Diskussion der Besiedlungscharakteristika in den Abschnitten 6.1.1 und 6.1.2 verwiesen.

6.5. Epidemiologie der nosokomialen Septikämien

6.5.1. Inzidenz und Erregerspektrum

In den Jahren 1986 bis 1989 erkrankten in der Klinik für Pädiatrie der Universität zu Lübeck 22-26 % aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g an mindestens einer Sepsis durch CONS (104). Diese im Vergleich zu anderen Literaturangaben (60, 155, 160) hohe Inzidenz, die durch Verschärfung hygienischer Maßnahmen (104) nicht zu senken gewesen war, bot den Anlass für die Untersuchung der Wirksamkeit einer prophylaktischen Gabe von niedrigdosiertem Vancomycin (104). Diese Studie wurde am 15.10.1990 begonnen. Damit repräsentieren in der vorliegenden Untersuchung die Ergebnisse des Jahres 1990 noch weitgehend den Status vor der Vancomycin- und Cefixim-Prophylaxe, während das Jahr 1991 diesbezüglich einen Übergang darstellt (33 bzw. 27 von 50 Patienten behandelt). Für das Jahr 1990 ergab sich eine auffallend hohe Inzidenz nachgewiesener Septikämien (zur Definition siehe Abschnitt 3.1.2.) bei sehr kleinen Frühgeborenen von 47 %. Davon entfielen 58 % (Inzidenz 32 %) auf CONS und 23 % (Inzidenz 13 %) auf Serratia. Die im Vergleich zu Multicenter-Studien an großen Zahlen sehr kleiner Frühgeborener (39, 155) etwa doppelt so hohe Inzidenz scheint sich durch das Zusammentreffen einer anhaltend hohen Rate von CONS-Septikämien (104) und der bereits in

Abschnitt 6.1.2 erwähnten prolongierten *Serratia*-Epidemie der Jahre 1990/91 zu erklären (105).

Nach einem signifikanten Rückgang der Sepsisinzidenz im „Übergangsjahr“ 1991, rangierte diese in den folgenden Jahren des Beobachtungszeitraumes zwischen 11 % und 4 %, im Durchschnitt bei 7,1 %, und damit erheblich niedriger als in den gefundenen Literaturdaten aus den 1990er Jahren (39, 155). Das Erregerspektrum der 68 Blutkulturisolate bei nach dem zweiten Lebenstag an einer Sepsis erkrankten Patienten zeigt bei Betrachtung des gesamten Beobachtungszeitraums ein Verteilungsmuster, wie es ähnlich in zahlreichen Untersuchungen für diese Patientengruppe gefunden wurde (39, 82, 155, 160): CONS als mit 47 % häufigstem Erreger folgen mit 40 % Enterobakterien. Betrachtet man allerdings nur den Zeitraum seit Einführung der beiden prophylaktischen Regimes ab 1991, so entfällt mit 54 % gegenüber 35 % ein größerer Anteil auf Enterobakterien als auf CONS. Andere Erreger wurden insgesamt wesentlich seltener isoliert, insbesondere spielten Enterokokken mit drei und *S. aureus* mit einem Isolat nur eine untergeordnete Rolle. Im folgenden soll die Entwicklung der Inzidenz für CONS und Enterobakterien gesondert dargestellt werden.

Die von Möller et al. (104) berichteten Ergebnisse der Studie zur niedrigdosierten Vancomycin-Prophylaxe demonstrierten eine signifikante Reduktion der Häufigkeit von CONS-Septikämien in der Behandlungsgruppe (0/20 gegenüber 6/21 Patienten). 1991, größtenteils noch während dieser Studienphase, war bei einem Anteil prophylaktisch mit Vancomycin behandelter Patienten von etwa 2/3 die Inzidenz der CONS-Septikämien von 32 % auf 8 % zurückgegangen. In den Jahren 1992-97, während derer auch die Umstellung der Prophylaxe von Vancomycin auf das diesbezüglich gleichwertige Teicoplanin (106) erfolgte, erkrankten von 352 sehr kleinen Frühgeborenen lediglich 9 an einer nachgewiesenen Sepsis durch CONS, was einer vergleichsweise (60, 104, 155, 160) sehr niedrigen Inzidenz von 2,6 % für diese Patientengruppe entspricht. Unter Einbeziehung der in Abschnitt 6.4 erwähnten Aspekte lässt sich sicher konstatieren, dass die prophylaktische Gabe eines Glykopeptids bei der untersuchten Patientengruppe die Inzidenz von Septikämien durch CONS und damit die nosokomialer Septikämien insgesamt dauerhaft hat senken können.

Die Translokationsprophylaxe mit Cefixim (105) wurde im April 1991 eingeführt, nachdem zuvor seit Jahresbeginn bereits vier sehr kleine Frühgeborene an einer *Serratia*-Sepsis erkrankten, wobei eines daran verstarb. Abgesehen von einem untypischen Fall eines bereits auf einer Normalstation sich befindenden Frühgeborenen im August 1991 traten fortan keine Septikämien durch *Serratia* mehr auf. Angesichts dieses deutlichen zeitlichen Zusammenhanges ist es wahrscheinlich, dass die zu diesem Zeitpunkt bereits über ein Jahr bestehende *Serratia*-Epidemie durch Etablierung der Translokationsprophylaxe sistierte. In den folgenden Jahren ereigneten sich bei sehr kleinen Frühgeborenen 15 Septikämien durch Enterobakterien ohne Prädominanz eines einzelnen Erregers. Die daraus zu berechnende Inzidenz beträgt 4,3 % und rangiert damit ungefähr im Bereich der Daten aus der Literatur (39, 160). Betrachtet man die Zeiträume von 1992-94 und 1995-97 getrennt, fällt ein Anstieg der Inzidenz von 1,9 % auf 6,2 % auf. Die Effektivität der Translokationsprophylaxe zur Prävention von Septikämien durch Enterobakterien nach Abbruch der *Serratia*-Epidemie kann anhand der genannten Daten nur bedingt beurteilt werden. In den Jahren 1990 und 1991 war *Serratia* unter den sepsiserregenden Enterobakterien die einzige Spezies. Würde man also die *Serratia*-Epidemie ausklammern, dann hätte die Inzidenz von Septikämien durch Enterobakterien im Beobachtungszeitraum unter der Translokationsprophylaxe zugenommen. Andererseits ließe sich spekulieren, dass dieses Regime das Auftreten weiterer enterobakterieller Epidemien verhindert haben könnte oder dass eine durch die gleichzeitig angewandte Glykopeptid-Prophylaxe hervorgerufene Häufigkeitszunahme gram-negativer Septikämien abgewendet worden sei. Wie bereits in Abschnitt 6.1.2 ausgeführt, könnte der sprunghafte Anstieg der Besiedlung und der leichte Trend zu Septikämien durch *Enterobacter* in den letzten drei Jahren des Erfassungszeitraumes (5 Septikämien, davon 2 polymikrobiell) Hinweis einer Ineffektivität oder gar Kontraproduktivität der Cefixim-Prophylaxe sein.

6.5.2. Inzidenz und Lebensalter

Um die Effektivität einer zeitlich limitierten Infektionsprophylaxe abschätzen zu können, ist die zeitliche Verteilung der Fälle bezogen auf das chronologische Alter der Patienten von Interesse. Über den gesamten Erfassungszeitraum betrachtet traten nosokomiale Septikämien im Median nach 17,5 Tagen auf, was den

Ergebnissen anderer Studien für sehr kleine Frühgeborene entspricht (39, 160). Dabei wird ein deutlicher Unterschied zwischen CONS und Enterobakterien deutlich: Während 2/3 aller Infektionen durch CONS in der zweiten und dritten Lebenswoche (Median 16 Tage) und nur zwei Infektionen (6 %) jenseits der 6. Lebenswoche zu beobachten waren, kam es bei Enterobakterien im Median nach 20,5 Tagen zur Infektion, allerdings ereigneten sich 43 % in der zweiten und 29 % nach der sechsten Lebenswoche, lediglich 25 % im Zwischenzeitraum.

Erwartungsgemäß spiegelt sich dies auch im Vergleich der Jahre 1990 (n=27) und 1991-97 (n=37) wieder, weil sich in diesem Zeitraum der Wechsel von CONS zu den Enterobakterien als häufigste Erreger vollzog. Für CONS ergibt sich 1990 ein Median von 17,5 Tagen, für 1991-97 von 13 Tagen. Erregerspezifische Daten fanden sich hierzu in der Literatur bei Noel et al., die einen Median von 21 Tagen für den Beginn von CONS-Septikämien bei Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht ermittelten (113), und Sidebottom et al., welche ebenfalls einen Häufigkeitsgipfel für CONS-Septikämien in der zweiten und dritten Lebenswoche beschrieben (141).

Die vor Einführung der Cefixim-Prophylaxe stattgehabten 8 *Serratia*-Infektionen ereigneten sich im Median nach 11,5 Tagen, keine trat nach der 6. Lebenswoche auf. Ein Vergleich mit den enterobakteriellen Infektionen im nachfolgenden Zeitraum erscheint aufgrund der gänzlich unterschiedlichen Speziesverteilung und der geringen Fallzahlen nur sehr eingeschränkt möglich, zumal diesbezüglich der Einfluss der Cefixim-Prophylaxe selbst als kaum kalkulierbare Variable zu berücksichtigen wäre. Daten, die sich hier zum Vergleich hätten heranziehen lassen, fanden sich in der Literatur nicht.

Bezüglich der Glykopeptid-Prophylaxe lässt sich zusammenfassend feststellen, dass sie in dem Zeitraum zur Anwendung kam, in dem sich auch die meisten Infektionen durch CONS ereigneten. Dabei ergab sich keinerlei Anhalt dafür, dass diese eine zeitliche Verschiebung der Infektionen hin zu einem späteren Zeitpunkt nach sich ziehen könnte.

Wie in Abschnitt 4.6.2 beschrieben, wurde die Translokationsprophylaxe im Median nach 27 Tagen begonnen und für 21 Tage fortgesetzt, während sich mehr als die Hälfte (15/28) der Septikämien durch Enterobakterien vor diesem Zeitpunkt ereigneten. Klammert man die vor der Prophylaxe aufgetretenen *Serratia*-Infektionen aus, sind es 35 % vor der dritten und 40 % nach der sechsten

Lebenswoche, was verdeutlicht, dass sich unter der Cefixim-Prophylaxe eine zweigipflige Häufigkeitsverteilung mit einem Tal im Zeitfenster der Prophylaxe (Q1-Q3 19-38 Tage) ausgebildet hat. Dies spricht zwar für die Effektivität des Regimes während seiner Durchführung, lässt jedoch erkennen, dass es zeitlich zu begrenzt ist, um die Inzidenz nosokomialer Septikämien durch Enterobakterien entscheidend senken zu können, und dass die bei den Septikämien durch *Serratia* beobachtete enge Assoziation mit einer vorangehenden Stuhlkontamination bei den nachfolgenden Infektionen durch andere gram-negative Erreger derart nicht gegeben war.

6.6. Septikämien unter Prophylaxe

6.6.1. Gram-positive Septikämien unter Glykopeptid-Prophylaxe

Neben der Auswirkung der Glykopeptid-Prophylaxe auf die Inzidenz der Septikämien insgesamt und speziell derer durch CONS (siehe Abschnitte 4.5 und 6.5) ist das Auftreten von Septikämien durch gram-positive Erreger unter laufender Prophylaxe von Interesse. Da, wie in den Abschnitten 4.2 und 6.2 ausgeführt, keine Infektionen durch Glykopeptid-resistente gram-positive Organismen nachgewiesen wurden, müssen diese Infektionen als Durchbruchinfektionen durch sensible Erreger angesehen werden. Die gewählte niedrige Dosierung sowie die Fähigkeit von CONS, sich durch Biofilmbildung der antibiotischen Wirkung zu entziehen, könnten ursächlich dafür sein. In dieser Studie trat dies bei 310 behandelten Patienten in drei Fällen ein, nachdem zuvor ein Glykopeptid in prophylaktischer Dosierung für mindestens 48 Stunden verabreicht wurde. Dabei fällt auf, dass die betroffenen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jeweils 750 g oder weniger wogen und damit ein besonders hohes Risiko einer Infektion durch CONS trugen. In den Studien von Kacica et al. (78), Spafford et al. (150) und Baier et al. (5) kam es unter Vancomycin-Prophylaxe bei sehr kleinen Frühgeborenen zu keiner sicheren Sepsis durch CONS. In erstgenannter Studie wurde der einmalige kulturelle Nachweis von CONS aufgrund des weiteren Verlaufs als Kontamination gewertet. Die Untersuchung von Cooke et al. (27), bei der ein im Vergleich zur an hiesiger Klinik

durchgeführten Studie (105) fast identisches Studiendesign gewählt wurde, ergab bei 5 von 37 prophylaktisch mit Vancomycin behandelten Patienten das Auftreten mindestens einer Sepsis durch CONS, wobei aus der Veröffentlichung nicht eindeutig hervorgeht, ob diese während der Prophylaxe auftraten. Zudem wurde für die sichere Diagnose eine Verdopplung des CRP-Wertes vorausgesetzt, was zum Einschluss von Fällen mit einer Konzentration unter 20 mg/l geführt haben könnte. Insgesamt deuten die Ergebnisse der anderen Studien darauf hin, dass Infektionen durch CONS während einer laufenden Vancomycin-Prophylaxe bei „very low birth weight“-Frühgeborenen ein seltenes Ereignis darstellen. Bei den zwei Patienten in dieser Studie, bei denen CONS in der Blutkultur nachgewiesen wurde, das CRP jedoch nur diskret erhöhte Werte erreichte, könnte eine durch die Prophylaxe abgeschwächte Verlaufsform einer Infektion durch CONS vorgelegen haben. Dies erscheint auch angesichts der Studie von Spafford et al. (150), bei der unter Vancomycin-Prophylaxe bei sehr kleinen Frühgeborenen zwar keine Septikämien auftraten, aber 22 % der behandelten Patienten eine Besiedlung des Katheters zum Zeitpunkt der Entfernung aufwiesen, denkbar.

Zusammenfassend bestätigt diese Studie die Ergebnisse anderer Untersuchungen, die eine sehr niedrige Inzidenz gram-positiver Septikämien bei sehr kleinen Frühgeborenen während einer niedrigdosierten Prophylaxe mit Glykopeptiden zeigten. Zudem lassen die vorliegenden Ergebnisse die Vermutung zu, dass Durchbruchinfektionen bevorzugt bei extrem kleinen Frühgeborenen auftreten können. Möglicherweise kommen darüber hinaus unter der Prophylaxe milde oder auch subklinische Infektionsverläufe vor.

6.6.2. Gram-negative Septikämien unter Cefixim-Prophylaxe

Keines der 132 Frühgeborenen, die eine Translokationsprophylaxe mit Cefixim erhielten, erkrankte währenddessen an einer Septikämie durch gram-negative Erreger. Wie bereits in Abschnitt 6.5.1 ausgeführt, ereigneten sich gram-negative Septikämien jedoch vor und nach dieser Prophylaxe. Es lässt sich daraus ableiten, dass die Gabe von Cefixim prophylaktisch effektiv gewesen sein dürfte, die Indikation hierfür aber das zeitliche Fenster des Risikos gram-negativer Septikämien und die risikotragende Patientengruppe nur teilweise erfasste, so dass die Inzidenz dieser Ereignisse nicht reduziert werden konnte. Ob eine erweiterte Indikationsstellung, die, ähnlich der Glykopeptid-Prophylaxe, bei frühem

Behandlungsbeginn einen Großteil der sehr kleinen Frühgeborenen einbezogen hätte, zu anderen Ergebnissen geführt hätte, lässt sich nur spekulieren, wäre jedoch denkbar.

Studien, die hier zum Vergleich oder zwecks einer besseren Beurteilbarkeit hätten herangezogen werden können, fanden sich in der Literatur nicht.

7. Schlussfolgerungen

7.1 Glykopeptid-Prophylaxe

Die Gabe von niedrigdosiertem Vancomycin oder Teicoplanin zur Prophylaxe gram-positiver Septikämien bei sehr kleinen Frühgeborenen hat sich als effektiv erwiesen und zu einer signifikanten und dauerhaften Reduktion der Inzidenz dieser Infektionen im untersuchten Patientenkollektiv geführt, ohne dass es dadurch zu bedeutsamen Nebenwirkungen gekommen ist. Durchbruchinfektionen stellten eine Ausnahme dar und betrafen ausschließlich extrem kleine Frühgeborene. Neben der Sepsisinzidenz wurde, wenngleich in geringerem Ausmaß, auch die Häufigkeit einer Besiedlung durch gram-positive Organismen vermindert. Bei fast zeitgleicher Einführung der Translokationsprophylaxe mit Cefixim muss davon ausgegangen werden, dass die beiden Regimes sich in ihrer Auswirkung auf Infektions- und Kolonisationscharakteristika wechselseitig zum Nachteil der Beurteilbarkeit beider beeinflussen. So kann die Frage nach einem möglichen vermehrten Auftreten gram-negativer Infektionen durch eine Glykopeptid-Prophylaxe aufgrund dieses Umstandes nicht beantwortet werden. Ein zuletzt vermehrtes Auftreten von *Enterobacter* könnte durchaus mit dem prophylaktischen Regime in Verbindung gebracht werden.

Während des Beobachtungszeitraumes wurden keine Vancomycin-resistenten gram-positiven Keime nachgewiesen, was insbesondere in Bezug auf Enterokokken als erfreulich zu werten ist. Eine Nachweislücke ergibt sich bei der Detektion Glykopeptid-intermediärer Stämme von *S. aureus* oder CONS durch die Verwendung des Agardiffusionstests sowie die nicht durchgeführte Prüfung auf Teicoplanin-Resistenz.

Zur Beurteilung des Wertes der Glykopeptid-Prophylaxe muss im Wesentlichen die deutliche Reduktion der Morbidität durch gram-positive Septikämien und die zu erreichende Verkürzung der Hospitalisationsdauer gegen die Gefahren einer Resistenzentwicklung und deren mögliche Folgen abgewogen werden, wobei je

nach Betrachtungsweise die Bewertung völlig gegensätzlich ausfallen kann. Auch wenn die hier vorgelegten Ergebnisse die Vorbehalte gegenüber eines solchen Regimes bei sehr kleinen Frühgeborenen bezüglich einer drohenden Resistenzentwicklung nicht unterstützen, so bleiben diese doch berechtigt. Eine fortgesetzte Anwendung der Glykopeptid-Prophylaxe sollte angesichts dieser unter möglichst optimaler mikrobiologischer Surveillance erfolgen, weshalb eine Resistenzprüfung mittels Mikrodilutionsverfahren unter Einbeziehung von Teicoplanin wünschenswert wäre.

7.2 Translokationsprophylaxe mit Cefixim

Die prophylaktische Anwendung von Cefixim zur Verhinderung gram-negativer Septikämien bei sehr kleinen Frühgeborenen mit Nachweis gram-negativer Erreger im Stuhl hat sich für den begrenzten Zeitraum ihrer Applikation als effektiv erwiesen, konnte jedoch die Inzidenz gram-negativer Septikämien nicht senken. Der für die zu Beginn des Erfassungszeitraumes auftretenden *Serratia*-Infektionen bestehende enge Zusammenhang zwischen Sepsis und vorangehender Stuhlkontamination bestand nach dem Abbruch der *Serratia*-Epidemie, der mutmaßlich durch die Cefixim-Prophylaxe herbeigeführt wurde, bei anderen gram-negativen Spezies nicht, so dass ein Großteil der gram-negativen Infektionen auftrat, ehe die Prophylaxekriterien erfüllt waren. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die gleichzeitige Einführung der Glykopeptid-Prophylaxe ihrerseits durch Begünstigung gram-negativer Septikämien einen möglichen Benefit der Translokationsprophylaxe verschleiern könnte, ohne letztere es also zu einem Anstieg derartiger Infektionen hätte kommen können.

Es scheint, dass die Translokationsprophylaxe zum Zeitpunkt ihrer Einführung eine sehr effektive Maßnahme zur Kontrolle der vorherrschenden *Serratia*-Epidemie darstellte. Als solche wäre, angesichts der hohen Letalität dieser Infektionen, der prophylaktische Einsatz von Cefixim in einer vergleichbaren epidemiologischen Situation zu unterstützen. Die fortgesetzte Anwendung dieses Regimes stellt sich rückblickend aufgrund des nicht nachweisbaren Nutzens und der Gefahr der Selektion resistenter Organismen als zweifelhaft heraus. Das

vermehrte Auftreten Cefotaxim-resistenter *Enterobacter spp.* am Ende des Beobachtungszeitraumes lässt die Befürchtungen hinsichtlich der Resistenzlage berechtigt erscheinen. Vor allem dieser Vorbehalt steht einer breiteren Anwendung des Regimes, die in Anbetracht der ausgebliebenen Infektionen unter laufender Prophylaxe erfolgversprechend schiene, gegenüber. Bei zudem fortgesetzter Glykopeptid-Prophylaxe wäre in diesem Fall das Risiko einer ungünstigen Entwicklung von Erregerspektrum und Resistenzverhalten als hoch und kaum vertretbar einzuschätzen.

8. Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Studie untersucht die Auswirkungen zweier prophylaktischer antibiotischer Regimes auf die Entwicklung von bakterieller Besiedlung, Resistenzlage sowie Inzidenz und Erregerspektrum nosokomialer Septikämien bei insgesamt 449 Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht über einen Zeitraum von 8 Jahren. Dabei bestätigte sich die Effektivität einer bei 310 Patienten angewandten niedrigdosierten i.v.-Gabe von Vancomycin oder Teicoplanin zur Prophylaxe nosokomialer Septikämien durch gram-positive Erreger. Die Inzidenz nosokomialer Septikämien durch Koagulase-negative Staphylokokken konnte von etwa 25 % auf 2,6 % dauerhaft gesenkt werden. Vancomycin-Resistenz wurde bei gram-positiven Organismen nicht nachgewiesen, wenngleich die durchgeführte Resistenzprüfung methodische Schwächen offenbarte. Eine orale Applikation von Cefixim bei insgesamt 132 Frühgeborenen mit Nachweis von gram-negativen Erregern im Stuhl hat möglicherweise entscheidend zur Kontrolle einer *Serratia*-Epidemie beigetragen, jedoch die Inzidenz gram-negativer Septikämien nicht signifikant senken können. Gegen Ende des Beobachtungszeitraumes kam es zum vermehrten Auftreten Cefotaxim-resistenter *Enterobacter*, was als mögliche Folge der beiden prophylaktischen Regimes einzustufen ist. Schlussfolgernd ist die Glykopeptid-Prophylaxe aufgrund einer zu befürchtenden Resistenzentwicklung zwar umstritten, in Anbetracht ihres Nutzens aber unter der aktuellen Resistenzlage und bei optimierter mikrobiologischer Surveillance vertretbar. Im Gegensatz dazu erscheint die prophylaktische Anwendung von Cefixim zur Kontrolle einer Epidemie durch sensible Enterobakterien vielversprechend, in anderen epidemiologischen Situationen jedoch nicht gerechtfertigt.

Ergebnisse dieser Arbeit wurden als Poster unter dem Titel „The Impact of Nosocomial Sepsis and its Prevention in VLBW infants - An Eight Year Clinical and Bacteriological Survey" auf der 27. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin und der European Society of Neonatology and Pediatric Intensive Care in Lübeck vom 21. bis 23.06.2001 präsentiert. Als Abstract erfolgte hierzu die Veröffentlichung in der Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie 205, Suppl.1 S27 (2001).

Eine Ansicht des Posters findet sich im Anhang.

9. Literaturverzeichnis

1. 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 28, 273-286 (1994)
2. Assadian O, Berger A, Aspöck C, Mustafa S, Kohlhauser C, Hirschl AM: Nosocomial outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 23, 457-461 (2002)
3. Aubert G, Passot S, Lucht F, Dorche G: Selection of vancomycin- and teicoplanin-resistant *Staphylococcus haemolyticus* during teicoplanin treatment of *S. epidermidis* infection (letter). J Antimicrob Chemother 25, 491-493 (1990)
4. Aubry-Damon H, Courvalin P: Bacterial resistance to antimicrobial agents: Selected problems in France, 1996 to 1998. Emerg Infect Dis 5, 315-320 (1999)
5. Baier RJ, Bocchini jr. JA, Brown EG: Selective use of vancomycin to prevent coagulase-negative staphylococcal nosocomial bacteremia in high risk very low birth weight infants. Pediatr Infect Dis J 17, 179-183 (1998)
6. Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA: Fungal colonization in the very low birth weight infant. Pediatrics 78, 225-232 (1986)
7. Baltimore RS: Neonatal nosocomial infections. Semin Perinatol 22, 25-32 (1998)
8. Benjamin DK jr., Ross K, McKinney RE jr., Benjamin DK, Auten R, Fisher RG: When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Pediatrics 106, 712-718 (2000)
9. Bialkowska-Hobrzanska H, Jaskot D, Hammerberg O: Molecular characterization of the coagulase-negative staphylococcal surface flora of premature neonates. J Gen Microbiol 139, 2939-2944 (1993)

10. Biavasco F, Giovanetti E, Montanari MP, Lupidi R, Varaldo PE: Development of in-vitro resistance to glycopeptide antibiotics: assessment in staphylococci of different species. *J Antimicrob Chemother* 27, 71-79 (1991)
11. Blakey JL, Lubitz L, Barnes GL, Bishop RF, Campbell NT, Gillam GL: Development of gut colonisation in pre-term neonates. *J Med Microbiol* 15, 519-529 (1982)
12. Bloom BT, Craddock A, Delmore PM, Kurlinski JP, Voelker M, Landfish N, Rodriguez-Pierce M, Swanton D, Rossi J, Ehlen J, Harmon C, Deterding J, Houser F: Reducing acquired infections in the NICU: observing and implementing meaningful differences in process between high and low acquired infection rate centers. *J Perinatol* 23, 489-492 (2003)
13. Boyle-Vavra S, Carey RB, Daum RS: Development of vancomycin and lysostaphin resistance in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate. *J Antimicrob Chemother* 48, 617-625 (2001)
14. Brook I: Clinical review: bacteremia caused by anaerobic bacteria in children. *Crit Care* 6, 205-211 (2002)
15. Burnie J, Matthews R, Jiman-Fatami A, Gottardello P, Hodgetts S, D'Arcy S: Analysis of 42 cases of septicemia caused by an epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: evidence of resistance to vancomycin. *Clin Infect Dis* 31, 684-689 (2000)
16. Carr R, Modi N, Doré C: G-CSF and GM-CSF for treating and preventing neonatal infections (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*, CD003066 (2003)
17. Castro-Alcaraz S, Greenberg EM, Bateman DA, Regan JA: Patterns of colonization with *Ureaplasma urealyticum* during neonatal intensive care unit hospitalizations of very low birth weight infants and the development of chronic lung disease. *Pediatrics* 110, e45 (2002)
18. Centers for Disease Control and Prevention: Nosocomial enterococci resistant to vancomycin – United States, 1989-1993. *MMWR* 42, 597-599 (1993)
19. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practises Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 44 (No. RR-12), 1-13 (1995)

20. Centers for Disease Control and Prevention: Assessment of testing for and completeness of reporting of vancomycin-resistant enterococci – Connecticut, 1994. MMWR 45, 289-291 (1996)
21. Centers for Disease Control and Prevention: Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin – Japan, 1996. MMWR 46, 624-626 (1997)
22. Centers for Disease Control and Prevention: Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin – United States, 1997. MMWR 46, 813-815 (1997)
23. Centers for Disease Control and Prevention: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin – Illinois, 1999. MMWR 48, 1165-1167 (2000)
24. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. MMWR 51, 1-26 (2002)
25. Centers for Disease Control and Prevention: *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin – United States, 2002. MMWR 51, 565-567 (2002)
26. Christie C, Hammond J, Reising S, Evans-Patterson J: Clinical and molecular epidemiology of enterococcal bacteremia in a pediatric teaching hospital. J Pediatr 125, 392-399 (1994)
27. Cooke RW, Nycyk JA, Okuonghuae H, Shah V, Damjanovic V, Hart CA: Low-dose vancomycin prophylaxis reduces coagulase-negative staphylococcal bacteremia in very low birth weight infants. J Hosp Infect 37, 297-303 (1997)
28. Cordero L, Ayers LW, Davis K: Neonatal airway colonization with gram-negative bacilli: association with severity of bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Infect Dis J 16, 18-23 (1997)
29. Cordero L, Sananes M, Ayers LW: Bloodstream infections in a neonatal intensive care unit: 12 years' experience with an antibiotic control program. Infect Control Hosp Epidemiol 20, 242-246 (1999)
30. D'Angio CT, McGowan KL, Baumgart S, St. Geme J, Harris MC: Surface colonization with coagulase-negative staphylococci in premature neonates. J Pediatr 114, 1029-1034 (1989)
31. Daum RS, Gupta S, Sabbagh R, Milewski WM: Characterization of *Staphylococcus aureus* isolates with decreased susceptibilities to

- vancomycin and teicoplanin: isolation and purification of a constitutively produced protein associated with decreased susceptibility. *J Infect Dis* 166, 1066-1072 (1992)
32. Del' Alamo L, Cereda RF, Tosin I, Miranda EA, Sader AS: Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci and characterization of isolates with reduced susceptibility to glycopeptides. *Diagn Microbiol Infect Dis* 34, 185-191 (1999)
 33. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN: An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 355, 973-978 (2000)
 34. Denis O, Nonhoff C, Byl B, Knoop C, Bobin-Dobreux S, Struelens MJ: Emergence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a Belgian hospital: microbiological and clinical features. *J Antimicrob Chemother* 50, 383-391 (2002)
 35. v Dijk Y, Bik EM, Hochstenbach-Vernooij S, v d Vlist GJ, Savelkoul PH, Kaan JA, Diepersloot RJ: Management of an outbreak of *Enterobacter cloacae* in a neonatal unit using simple preventive measures. *J Hosp Infect* 51, 21-26 (2001)
 36. Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen. 7. Auflage (1969)
 37. El Solh N, Davi M, Morvan A, Aubry-Damon H, Marty N, the members of the GISA group RAISIN subgroup: Characteristics of French methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates with decreased susceptibility or resistance to glycopeptides. *J Antimicrob Chemother* 52, 691-694 (2003)
 38. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Wright EC, Pland RL, Bauer CB, Tyson JE, Phillips III JB, Edwards W, Lucey JF, Catz CS, Shankaran S, Oh W: A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 330, 1107-1113 (1994)
 39. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, Tyson JE, Phillips III JB, Edwards W, Lucey JF, Catz CS, Shankaran S, Oh W: Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J* 17, 593-598 (1998)

40. Felmingham D, Solomonides K, O'Hare MD, Wilson APR, Grüneberg RN: The effect of medium and inoculum on the activity of vancomycin and teicoplanin against coagulase-negative staphylococci (letter). *J Antimicrob Chemother* 20, 609-619 (1987)
41. Felmingham D, Brown DF, Soussy CJ: European glycopeptide susceptibility survey of gram-positive bacteria for 1995. European Glycopeptide Resistance Survey Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 31, 563-571 (1998)
42. Finelli L, Livengood JR, Saiman L: Surveillance of pharyngeal colonization: detection and control of serious bacterial illness in low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 13, 854-859 (1994)
43. Finnström O, Isaksson B, Haeggman S, Burman LG: Control of an outbreak of a highly beta-lactam-resistant *Enterobacter cloacae* strain in a neonatal special care unit. *Acta Paediatr* 87, 1070-1074 (1998)
44. Fler A, Senders RC, Visser MR, Bijlmer RP, Gerards LJ, Kraaijeveld CA, Verhoef J: Septicemia due to coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: clinical and bacteriological features and contaminated parenteral fluids as a source of sepsis. *Pediatr Infect Dis* 2, 426-431 (1983)
45. Fleisch F, Zimmermann-Baer U, Zbinden R, Bischoff G, Arlettaz R, Waldvogel K, Nadal D, Rued C: Three consecutive outbreaks of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 34, 767-773 (2002)
46. Freeman J, Epstein MF, Smith NE, Platt R, Sidebottom DG, Goldman DA: Extra hospital stay and antibiotic usage with nosocomial coagulase-negative staphylococcal bacteremia in two neonatal intensive care unit populations. *Am J Dis Child* 144, 324-329 (1990)
47. Freeman J, Goldman DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein MF, Platt R: Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 323, 301-308 (1990)
48. Fridkin SK, Hill HA, Volkova NV, Edwards JR, Lawton RM, Gaynes RP, McGowan jr. JE, Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Project Hospitals: Temporal changes in prevalence of antimicrobial resistance in 23 U.S. hospitals. *Emerg Infect Dis* 8, 697-701 (2002)

49. Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, Willey BM, Williams G, Faur Y, Eisner W, Warren S, Kreiswirth B: Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City. *Lancet* 342, 76-79 (1993)
50. Garland JS, Alex CP, Mueller CD, Otten D, Shivpuri C, Harris MC, Naples M, Pellegrini J, Buck RK, McAuliffe TL, Goldmann DA, Maki DG: A randomized trial comparing povidone-iodine to a chlorhexidine gluconate-impregnated dressing for prevention of central venous catheter infections in neonates. *Pediatrics* 107, 1431-1436 (2001)
51. 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* 33, 145-151 (1996)
52. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 16, 128-140 (1988)
53. Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, Harrison TS, Panigrahi P: Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 80, F167-F173 (1999)
54. Giovanetti E, Biavasco F, Pugnali A, Lupidi R, Biagini G, Varaldo PE: An electron microscopic study of clinical and laboratory-derived strains of teicoplanin-resistant *Staphylococcus haemolyticus*. *Microb Drug Resist* 2, 239-243 (1996)
55. Glantz SA: Biostatistik. EinFach für die Praxis (mit Diskette). 4. Auflage. McGraw-Hill, New York (1998)
56. Goldmann S, Ellis R, Dhar V, Cairo MS: Rationale and potential use of cytokines in the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 25, 699-710 (1998)
57. Goldstein FW, Coutrot A, Sieffer A, Acar JF: Percentages and distributions of teicoplanin- and vancomycin-resistant strains among coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 34, 899-900 (1990)
58. Goossens H, Jabes D, Rossi R, Lammens C, Privitera G, Courvalin P: European survey of vancomycin-resistant enterococci in at-risk hospital wards and in vitro susceptibility testing of ramoplanin against these isolates. *J Antimicrob Chemother* 51 Suppl 3, iii5-12 (2003)
59. Graham PL 3rd, Morel AS, Zhou J, Wu F, Della-Latta P, Rubenstein D, Saiman L: Epidemiology of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in

- the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23, 677-682 (2002)
60. Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Goldmann DA: Coagulase-negative staphylococcal bacteremia among very low birth weight infants: relation to admission illness severity, resource use and outcome. *Pediatrics* 95, 225-230 (1995)
 61. Greenough A: Neonatal infections. *Curr Opin Pediatr* 8, 6-10 (1996)
 62. Grimm H: Aktuelle Resistenz gegen Ceftriaxon und andere Beta-Laktam-Antibiotika. *Chemother J* 11, 31-42 (2002)
 63. Guerin F, Buu-Hoi A, Mainardi JL, Kac G, Colardelle N, Vaupre S, Gutmann L, Podglajen I: Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in a Parisian hospital. *J Clin Microbiol* 38, 2985-2988 (2000)
 64. Hall RT, Kurth CG, Hall SL: Ten-year survey of positive blood cultures among admissions to a neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 7, 122-126 (1987)
 65. Hall SH: Coagulase-negative staphylococcal infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 10, 57-67 (1991)
 66. Hall SL, Riddell SW, Barnes WG, Meng L, Hall RT: Evaluation of coagulase-negative staphylococcal isolates from serial nasopharyngeal cultures of premature infants. *Diagn Microbiol Infect Dis* 13, 17-23 (1990)
 67. Herman DJ, Gerding DN: Antimicrobial resistance among enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 35, 1-4 (1991)
 68. Hervas JA, Ballesteros F, Alomar A, Gil J, Benedi VJ, Alberti S: Increase of *Enterobacter* in neonatal sepsis: a twenty-two-year study. *Pediatr Infect Dis J* 20, 134-140 (2001)
 69. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, Fukuchi Y, Kobayashi I: Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 350, 1670-1673 (1997)
 70. Hitomi S, Kubota M, Mori N, Baba S, Yano H, Okuzumi K, Kimura S: Control of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a neonatal intensive care unit by unselective use of nasal mupirocin ointment. *J Hosp Infect* 46, 123-129 (2000)

71. Huang YC, Li CC, Lin TY, Lien RI, Chou YH, Wu JL, Hsueh C: Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 17, 819-822 (1998)
72. Hudome SM, Fisher MC: Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 14, 303-307 (2001)
73. Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS: Multiple-drug resistant enterococci: The nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis* 4, 239-249 (1998)
74. The International Neonatal Network: The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 342, 193-198 (1993)
75. Isaacs D, Barfield C, Clothier T, Darlow B, Diplock R, Ehrlich J, Grimwood K, Humphrey I, Jeffery H, Kohan R, McNeil R, McPhee A, Minutillo C, Morey F, Tudehope D, Wong M: Late-onset infections of infants in neonatal units. *J Paediatr Child Health* 32, 158-161 (1996)
76. Jenson HB, Pollock BH: Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 99, E2 (1997)
77. Jones RN, Erwin ME, Anderson SC: Emerging multiply resistant enterococci among clinical isolates. II. Validation of the etest to recognize glycopeptide-resistant strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 21, 95-100 (1995)
78. Kacica MA, Horgan MJ, Ochoa L, Sandler R, Lepow ML, Venezia RA: Prevention of gram-positive sepsis in neonates weighing less than 1500 grams. *J Pediatr* 125, 253-258 (1994)
79. Kastner S, Neumeister B, Bartmann P: Charakterisierung von Koagulase-negativen Staphylokokken-Isolaten bei Früh- und Neugeborenen unter Intensivtherapie. *Fortschr Antimikr Antineoplast Chemother* 12-2, 479-482 (1993)
80. Kennedy HF, Seal DV: Influence of inoculum, medium and serum on the in-vitro susceptibility of coagulase-negative staphylococci to teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 37, 1103-1109 (1996)
81. Keyworth N, Millar MR, Holland KT. Development of cutaneous microflora in premature neonates. *Arch Dis Child* 67, 797-801 (1992)

82. Khadilkar V, Tudehope D, Fraser S: A prospective study of nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. *J Paediatr Child Health* 31, 387-391 (1995)
83. Khoory BJ, Vino L, Dall'Agnola A, Fanos V: Candida infections in newborns: a review. *J Chemother* 11, 367-378 (1999)
84. Kilbride HW, Wirtschafter DD, Powers RJ, Sheehan MB: Implementation of evidence-based potentially better practices to decrease nosocomial infections. *Pediatrics* 111, e519-533 (2003)
85. Klare I, Witte W: Neue Resistenzeigenschaften bei bakteriellen Erregern von Krankenhausinfektionen. *Bundesgesundhbl*, 17-24 (1994)
86. Krediet TG, Jones ME, Janssen K, Gerards LJ, Fleer A: Prevalence of molecular types and mecA gene carriage of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: relation to nosocomial septicemia. *J Clin Microbiol* 39, 3376-3378 (2001)
87. Kresken M, Hafner D, Study Group Bacterial Resistance of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy: Drug resistance among clinical isolates of frequently encountered bacterial species in central Europe during 1975-1995. *Infection* 27, S2-S8 (1999)
88. Kresken M, Hafner D, Witte W, Reinert RR: Resistenzentwicklung bei Staphylokokken und anderen grampositiven Erregern gegenüber Chemotherapeutika im mitteleuropäischen Raum. *Chemother J* 8, 136-145 (1999)
89. Kresken M, Hafner D, Arbeitsgemeinschaft „Resistenz“ in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.: Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa. *Chemother J* 9, 51-86 (2000)
90. Lacey SL, Want SV: An outbreak of *Enterobacter cloacae* associated with contamination of a blood gas machine. *J Infect* 30, 223-226 (1995)
91. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P: Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 319, 157-161 (1988)
92. Leigh L, Stoll BJ, Rahman M, McGowan jr. J: *Pseudomonas aeruginosa* infection in very low birth weight infants: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 14, 367-371 (1995)

93. Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin: Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. *Perinatal Med* 9, 85-86 (1997)
94. Lim SH, Smith MP, Salooja N, Machin SJ, Goldstone AH: A prospective randomized study of prophylactic teicoplanin to prevent early Hickman catheter-related sepsis in patients receiving intensive chemotherapy for haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 28, 109-116 (1991)
95. Livornese LL, Dias S, Samel C, Romanowski B, Taylor S, May P, Pitsakis P, Woods G, Kaye D, Levison ME: Hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometers. *Ann Intern Med* 117, 112-116 (1992)
96. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B: Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics* 109, 34-39 (2002)
97. Malik RK, Montecalvo MA, Reale MR, Li K, Maw M, Munoz JL, Gedris C, van Horn K, Carnevale KA, Levi MH, Dweck HS: Epidemiology and control of vancomycin-resistant enterococci in a regional neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 18, 352-356 (1999)
98. Maraha B, van Halteren J, Verzijl JM, Wintermans RG, Buiting AG: Decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using oral vancomycin and topical mupirocin. *Clin Microbiol Infect* 8, 671-675 (2002)
99. Marchand S, Poisson D, Borderon JC, Gold F, Chantepie A, Saliba E, Laugier J: Randomized study of vancomycin pharyngeal instillation as a prophylaxis of bronchopulmonary infection in intubated neonates. *Biol Neonate* 58, 241-246 (1990)
100. Markopoulos E, Graninger W, Georgopoulos A: In-vitro selection of resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* compared with *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother* 41, 43-47 (1998)
101. McNeeley DF, Saint-Louis F, Noel GJ: Neonatal enterococcal bacteremia: an increasingly frequent event with potentially untreatable pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 15, 800-805 (1996)

102. Miettinen OS: Simple interval-estimation of risk ratio. Am J Epidemiol 100, 515-516 (1974)
103. Möller JC, Nachtrodt G, Richter A, Tegtmeyer FK: Prophylactic vancomycin to prevent staphylococcal septicemia in very low birth weight infants (letter). Lancet 340, 424 (1992)
104. Möller JC, Rossa M, Nachtrodt G, Richter A, Tegtmeyer FK: Präventive Antibiotikagabe zur Verhinderung nosokomialer Septikämien bei sehr kleinen Frühgeborenen (VLBW-infants). Klin Pädiatr 205, 140-144 (1993)
105. Möller JC, Rossa M, Tegtmeyer FK, Richter A: Translokationsprophylaxe mit Cefixim gegen Septikämien durch gramnegative Erreger bei sehr kleinen Frühgeborenen. Fortschr Antimikr Antineoplast Chemother 12-2, 341-343 (1993)
106. Möller JC, Nelskamp I, Jensen R, Reiss I, Kohl M, Gattermann S, Iven H, Gortner L: Comparison of vancomycin and teicoplanin for prophylaxis of sepsis with coagulase-negative staphylococci (CONS) in very low birth weight (VLBW) infants. J Perinat Med 25, 361-367 (1997)
107. Monnet DL, Biddle JW, Edwards JR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ, Tenover FC, Gaynes RP: Evidence of interhospital transmission of extended-spectrum beta-lactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States, 1986 to 1993. The National Nosocomial Infections Surveillance System. Infect Control Hosp Epidemiol 18, 492-498 (1997)
108. Moreira BM, Daum RS: Antimicrobial resistance in staphylococci. Pediatr Clin North Am 42, 619-648 (1995)
109. Morris jr. JG, Shay DK, Hebden JN, Carter jr. RJ, Perdue BE, Jarvis W, Johnson JA, Dowling TC, Polish LB, Schwalbe RS: Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Ann Intern Med 123, 250-259 (1995)
110. Nambiar S, Herwaldt LA, Singh N : Outbreak of invasive disease caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonates and prevalence in the neonatal intensive care unit. Pediatr Crit Care Med 4, 220-226 (2003)
111. Neumeister B, Kastner S, Conrad S, Klotz G, Bartmann P: Characterization of coagulase-negative staphylococci causing nosocomial infections in preterm infants. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 14, 856-863 (1995)

112. Newport MT, John JF, Michel YM, Levkoff AH: Endemic *Serratia marcescens* infection in a neonatal intensive care nursery associated with gastrointestinal colonization. *Pediatr Infect Dis* 4, 160-167 (1985)
113. Noel GJ, Edelson PJ: *Staphylococcus epidermidis* bacteremia in neonates: further observations and the occurrence of focal infection. *Pediatrics* 74, 832-837 (1984)
114. Nourse C, Murphy H, Byrne C, O'Meara A, Breatnach F, Kaufmann M, Clarke A, Butler K: Control of a nosocomial outbreak of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* in a pediatric oncology unit: risk factors for colonisation. *Eur J Pediatr* 157, 20-27 (1998)
115. O'Gara JP, Humphreys H: *Staphylococcus epidermidis* biofilms: importance and implications. *J Med Microbiol* 50, 582-587 (2001)
116. O'Hare MD, Reynolds PE: Novel membrane proteins present in teicoplanin-resistant, vancomycin-sensitive, coagulase-negative *Staphylococcus* spp. *J Antimicrob Chemother* 30, 753-768 (1992)
117. Pai MP, Pendland SL, Danziger LH: Antimicrobial-coated/bonded and – impregnated intravascular catheters. *Ann Pharmacother* 35, 1255-1263 (2001)
118. Patrick CH, John JF, Levkoff AH, Atkins LM: Relatedness of strains of methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* colonizing hospital personnel and producing bacteremias in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 11, 935-940 (1992)
119. Piddock LJ, Walters RN, Jin YF, Turner HL, Gascoyne-Binzi DM, Hawkey PM: Prevalence and mechanism of resistance to 'third generation' cephalosporins in clinically relevant isolates of *Enterobacteriaceae* from 43 hospitals in the UK, 1990-1991. *J Antimicrob Chemother* 39, 177-187 (1997)
120. Ploy MC, Grélaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F: First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital (letter). *Lancet* 351, 1212 (1998)
121. Puntotieri M, Cafiso V, Santagati M, Messina C, Azzarelli C, Catalano V, Bonfiglio G, Giuseppe N, Stefania S: In vitro selection of glycopeptide-resistant variants of enterococci. *Int J Antimicrob Agents* 12, 333-339 (1999)

122. Regev R, Dolfin T, Zelig I, Givoni S, Wolach B: *Acinetobacter* septicemia: a threat to neonates? Special aspects in a neonatal intensive care unit. *Infection* 21, 394-396 (1993)
123. Reinert RR, Conrads G, Schlaeger JJ, Werner G, Witte W, Lütticken R, Klare I: Survey of antibiotic resistance among enterococci in North Rhine-Westphalia, Germany. *J Clin Microbiol* 37, 1638-1641 (1999)
124. Rice LB, Shlaes DM: Vancomycin resistance in the *Enterococcus*. Relevance in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 42, 601-618 (1995)
125. Rice LB: Emergence of vancomycin-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* 7, 183-187 (2001)
126. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Gaustad P, Finne PH: Blood culture isolates during 6 years in a tertiary neonatal intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 30, 245-251 (1998)
127. Rubin LG, Sanchez PJ, Siegel J, Levine G, Saiman L, Jarvis WR Pediatric Prevention Network : Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis: a survey of neonatologists' practices. *Pediatrics* 110, e42 (2002)
128. Rupp ME, Marion N, Fey PD, Bolam DL, Iwen PC, Overfelt CM, Chapman L : Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22, 301-303 (2001)
129. Sader HS, Pfaller MA, Tenover FC, Hollis RJ, Jones RN: Evaluation and characterization of multiresistant *Enterococcus faecium* from 12 U.S. medical centers. *J Clin Microbiol* 32, 2840-2842 (1994)
130. 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* 144, 186-190 (1985)
131. Sanyal D, Johnson AP, George RC, Cookson BD, Williams AJ: Peritonitis due to vancomycin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (letter). *Lancet* 337, 54 (1991)
132. Savey A, Fleurette J, Salle BL: An analysis of the microbial flora of premature neonates. *J Hosp Infect* 21, 275-289 (1992)
133. Schaad HJ, Chuard C, Vaudaux P, Waldvogel FA, Lew DP: Teicoplanin alone or combined with rifampicin compared with vancomycin for prophylaxis and treatment of experimental foreign body infection by methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 38, 1703-1710 (1994)
134. Schaberg DR: Resistant gram-positive organisms. Ann Emerg Med 24, 462-464 (1994)
 135. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH: Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. N Engl J Med 316, 927-931 (1987)
 136. Schwalbe RS, Ritz WJ, Verma PR, Barranco EA, Gilligan PH: Selection for vancomycin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus haemolyticus*. J Infect Dis 161, 45-51 (1990)
 137. Schwartz C, Henrickson KJ, Roghmann K, Powell K: Prevention of bacteremia attributed to luminal colonization of tunneled central venous catheters with vancomycin-susceptible organisms. J Clin Oncol 8, 1591-1597 (1990)
 138. Sharek PJ, Benitz WE, Abel NJ, Freeburn MJ, Mayer ML, Bergman DA: Effect of an evidence-based hand washing policy on hand washing rates and false-positive coagulase-negative staphylococcus blood and cerebrospinal fluid culture rates in a level III NICU. J Perinatol 22, 137-143 (2002)
 139. Shay DK, Goldmann DA, Jarvis WR: Reducing the spread of antimicrobial-resistant microorganisms. Control of vancomycin-resistant enterococci. Pediatr Clin North Am 42, 703-716 (1995)
 140. Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M, Banerjee S, Wormser GP, Arduino MJ, Bland LA, Jarvis WR: Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. J Infect Dis 172, 993-1000 (1995)
 141. Sidebottom DG, Freeman J, Platt R, Epstein MF, Goldmann DA: Fifteen-year experience with bloodstream isolates of coagulase-negative staphylococci in neonatal intensive care. J Clin Microbiol 26, 713-718 (1988)
 142. Sieradzki K, Villari P, Tomasz A: Decreased susceptibilities to teicoplanin and vancomycin among coagulase-negative methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 42, 100-107 (1998)
 143. Silvestri L, Milanese M, Oblach L, Fontana F, Gregori D, Guerra R, van Saene HK: Enteral vancomycin to control methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus* outbreak in mechanically ventilated patients. Am J Infect Control 30, 391-399 (2002)
144. Singh N, Patel KM, Leger MM, Short B, Sprague BM, Kalu N, Campos JM: Risk of resistant infections with *Enterobacteriaceae* in hospitalized neonates. Pediatr Infect Dis J 21, 1029-1033 (2002)
 145. Siu YK, Ng PC, Fung SCK, Lee CH, Wong MY, Fok TF, So KW, Cheung KL, Wong W, Cheng AFB: Double blind, randomised, placebo controlled study of oral vancomycin in prevention of necrotising enterocolitis in preterm, very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 79, F105-F109 (1998)
 146. Sloos JH, van de Klundert JA, Dijkshoorn L, van Boven CP: Changing susceptibilities of coagulase-negative staphylococci to teicoplanin in a teaching hospital. J Antimicrob Chemother 42, 787-791 (1998)
 147. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, Tenover FC, Zervos MJ, Band JD, White E, Jarvis WR: Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 340, 493-501 (1999)
 148. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, Siegel JD, Jarvis WR; Pediatric Prevention Network: Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first national point-prevalence survey. J Pediatr 139, 821-827 (2001)
 149. Soll RF, Edwards WH: Emollient ointment for preventing infection in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev, CD001150 (2000)
 150. Spafford PS, Sinkin RA, Cox C, Reubens L, Powell KR: Prevention of central venous catheter-related coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. J Pediatr 125, 259-263 (1994)
 151. Spera jr. RV, Farber BF: Multiply-resistant *Enterococcus faecium*. The nosocomial pathogen of the 1990s. JAMA 268, 2563-2564 (1992)
 152. Spritzer R, vd Kamp HJ, Dzoljic G, Sauer PJ: Five years of cefotaxime use in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 9, 92-96 (1990)
 153. St. Geme III JW, Harris MC: Coagulase-negative staphylococcal infection in the neonate. Clin Perinatol 18, 281-302 (1991)
 154. Stock I, Machka K, Wiedemann B, Teilnehmer der SB-Studiengruppe: Resistenzsituation aerober und fakultativ anaerober klinischer Bakterienisolate. Chemother J 10, 1-19 (2001)

155. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK: Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 110, 285-291 (2002)
156. Swenson JM, Hill BC, Thornsberry C: Problems with the disk diffusion test for detection of vancomycin resistance in enterococci. *J Clin Microbiol* 27, 2140-2142 (1989)
157. Tan TQ, Musser JM, Shulman RJ, Mason jr. EO, Mahoney jr. DH, Kaplan SL: Molecular epidemiology of coagulase-negative *Staphylococcus* blood isolates from neonates with persistent bacteremia and children with central venous catheter infections. *J Infect Dis* 169, 1393-1397 (1994)
158. Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, Steward CD, Stocker SA, Hancock GA, O'Hara CM, McAllister SK, Clark NC, Hiramatsu K: Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. *J Clin Microbiol* 36, 1020-1027 (1998)
159. Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV: Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 7, 327-332 (2001)
160. Thompson PJ, Greenough A, Hird MF, Philpott-Howard J, Gamsu HR: Nosocomial bacterial infections in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 151, 451-454 (1992)
161. Thomson KS: Controversies about extended-spectrum and ampC beta-lactamases. *Emerg Infect Dis* 7, 333-336 (2001)
162. Toledano H, Schlesinger Y, Raveh D, Rudensky B, Attias D, Eidelman AI, Yinnon AM: Prospective surveillance of vancomycin-resistant enterococci in a neonatal intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19, 282-287 (2000)
163. Toltzis P, Blumer JL: Antibiotic-resistant gram-negative bacteria in the critical care setting. *Pediatr Clin North Am* 42, 687-702 (1995)
164. Toltzis P, Blumer JL: Problems with resistance in pediatric intensive care. *New Horizons* 4, 353-360 (1996)
165. Toltzis P, Dul MJ, Hoyen C, Salvator A, Walsh M, Zetts L, Toltzis H: Molecular epidemiology of antibiotic-resistant gram-negative bacilli in a

- neonatal intensive care unit during a nonoutbreak period. *Pediatrics* 108, 1143-1148 (2001)
166. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC: Vancomycin-resistant enterococci (letter). *Lancet* 1, 57-58 (1988)
 167. Verweij PE, van Belkum A, Melchers WJ, Voss A, Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF: Interrepeat fingerprinting of third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacter cloacae* isolated during an outbreak in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16, 25-29 (1995)
 168. Villari P, Samataro C, Iacuzio L: Molecular epidemiology of *Staphylococcus epidermidis* in a neonatal intensive care unit over a three-year period. *J Clin Microbiol* 38, 1740-1746 (2000)
 169. Wallrauch C, Elsner E, Milatovic D, Cremer J, Braveny I: Antibiotikaresistenz der Enterokokken in Deutschland. *Med Klin* 92, 464-468 (1997)
 170. Watanakunakorn C: In-vitro induction of resistance in coagulase-negative staphylococci to vancomycin and teicoplanin. *J Antimicrob Chemother* 22, 321-324 (1988)
 171. Weisman LE, Stoll BJ, Kueser TJ, Rubio TT, Frank CG, Heiman HS, Subramanian KN, Hankins CT, Cruess DF, Hemming VG: Intravenous immune globulin prophylaxis of late-onset sepsis in premature neonates. *J Pediatr* 125, 922-930 (1994)
 172. Witte W, Klare I, Fock R: Chemotherapeutikaresistenz bei bakteriellen Infektionserregern und infektiöser Hospitalismus. *RKI InfFo II/96*, 1-13 (1996)
 173. Witte W: Impact of antibiotic use in animal feeding on resistance of bacterial pathogens in humans. *Ciba Found Symp* 207, 61-71 (1997)
 174. Zakrzewska-Bode A, Muytjens HL, Liem KD, Hoogkamp-Korstanje JA: Mupirocin resistance in coagulase-negative staphylococci, after topical prophylaxis for the reduction of colonization of central venous catheters. *J Hosp Infect* 31, 189-193 (1995)
 175. Zeitschrift für Chemotherapie: Cefixim – ein Oralcephalosporin mit ausgeprägter Aktivität gegen gramnegative Bakterien. *Z Chemother*, Heft 3 (1991)
 176. Zobel G, Kuttinig M, Grubbauer HM, Semmelrock HJ, Thiel W: Reduction of colonization and infection rate during pediatric intensive care by selective decontamination of the digestive tract. *Crit Care Med* 19, 1242-1246 (1991)

10. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
CDC	Centers for Disease Control
CONS	Koagulase-negative Staphylokokken
CRIB score	clinical risk index for babies score
CRP	C-reaktives Protein
ED	Einzeldosis
GISA	Glykopeptid-intermediäre <i>Staphylococcus aureus</i>
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
NNISS	National Nosocomial Infection Surveillance System
OR	Odds Ratio
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
p.o.	per os
Q1, Q3	untere Quartile, obere Quartile
Sp., spp.	Spezies (Einzahl, Mehrzahl)
Tab.	Tabelle
VLBW	very low birth weight
VRSA, VISA	Vancomycin-resistente, -intermediäre <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken

11. Anhang

Tab. 6. Median, untere (Q1) und obere (Q3) Quartile verschiedener kindlicher Variablen.

	Q1	Median	Q3
Geburtsgewicht	935 g	1160 g	1350 g
Gestationsalter *	28 SSW	29 SSW	31 SSW
CRIB-Score (74, s. Tab. 8)	1	2	6
Hospitalisationsdauer #	50 Tage	65 Tage	87,5 Tage
Dauer des Nahrungsaufbaus #	12 Tage	17 Tage	25 Tage
Beatmungsdauer #	0 Tage	2 Tage	5 Tage

*, # s. Tab. 7.

Tab. 7. Vergleich von Median, unterer (Q1) und oberer (Q3) Quartile verschiedener Variablen zwischen Sepsis- und übrigen Patienten.

	Sepsispatienten / übrige Patienten		
	Q1	Median	Q3
Geburtsgewicht	786 / 965 g	993 / 1190 g	1198 / 1353 g
Gestationsalter *	27 / 28 SSW	28 / 29 SSW	30 / 31 SSW
CRIB-Score (74, s. Tab. 8)	1 / 1	4 / 2	7 / 5
Hospitalisationsdauer #	69,5 / 49 Tage	90,5 / 62 Tage	119 / 83 Tage
Dauer des Nahrungsaufbaus #	24 / 12 Tage	37,5 / 15 Tage	52 / 21 Tage
Beatmungsdauer #	2 / 0 Tage	5 / 2 Tage	22 / 5 Tage

* berechnet nach der Nägele-Regel oder mit Hilfe der fetalen sonographischen Morphometrie bei unklarem Konzeptionszeitpunkt

unter Ausschluss verstorbener oder vorzeitig verlegter Patienten

Tab. 8. CRIB-Score (nach 74).

Faktor	Score
Geburtsgewicht (g)	
> 1350	0
851 - 1350	1
701 - 850	4
≤ 700	7
Gestationsalter (Wochen)	
> 24	0
≤ 24	1
Angeborene Fehlbildungen*	
keine	0
nicht akut lebensbedrohliche	1
akut lebensbedrohliche	3
Max. Basenüberschuss in den ersten 12 Lebensstunden (mmol/l)	
> -7,0	0
-7,0 bis -9,9	1
-10,0 bis -14,9	2
≤ -15,0	3
Minimale angemessene FiO₂ in den ersten 12 Lebensstunden	
≤ 0,40	0
0,41 - 0,60	2
0,61 - 0,90	3
0,91 - 1,00	4
Maximale angemessene FiO₂ in den ersten 12 Lebensstunden	
≤ 0,40	0
0,41 - 0,80	1
0,81 - 0,90	3
0,91 - 1,00	5

* zwangsläufig letale Fehlbildungen ausgenommen

Tab. 9. Mikrobiologisches Untersuchungsgut.

Gruppe	Untersuchungsgüter
1	Atemwegsisolate (Rachenabstrich, Trachealsekret, Nasensekret, Absaugsekret, bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit, Magensaft)
2	Stuhlisolate (Stuhl, Mekonium, Analabstrich)
3	Hautabstriche, Augenabstrich, Nabelabstrich
4	Urin / Blasenkatheter
5	Liquor, Abstriche von Liquordrainagen / Shuntsystemen
6	Blutkultur
7	Gefäßkathetermaterial

Tab. 10. Erstisolate aus Atemwegsproben.

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
<i>S. aureus</i>	8	6	7	10	15	8	18	16
CONS	22	28	28	32	26	21	11	11
Enterokokken	9	2	6	4	7	14	9	3
<i>E. coli</i>	3	2	8	11	11	25	17	4
<i>Klebsiella</i>	3	8	6	1	9	11	13	17
<i>Serratia</i>	25	14	2	0	2	0	0	1
<i>Enterobacter</i>	1	1	15	6	14	18	16	25
Sonstige Enterobakt.	0	0	3	4	2	2	2	3
<i>Pseudo-</i> <i>monas</i>	7	2	4	3	6	1	6	3
Sonstige Bakterien	2	3	5	10	5	3	13	20
Hefepilze	0	0	0	3	2	0	2	1

Tab. 11. Erstisolate aus Stuhlproben.

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
<i>S. aureus</i>	3	7	4	15	19	20	11	7
CONS	13	7	4	11	11	5	4	4
Enterokokken	9	6	2	0	2	0	1	0
<i>E. coli</i>	2	0	1	2	1	2	34	12
<i>Klebsiella</i>	0	15	9	4	0	0	6	19
<i>Serratia</i>	21	33	0	0	0	0	4	4
<i>Enterobacter</i>	1	3	2	0	0	4	12	38
Sonstige Enterobakt.	1	2	0	4	0	2	0	3
<i>Pseudo- monas</i>	3	4	5	12	5	0	1	5
Sonstige Bakterien	1	1	1	0	0	0	1	0
Hefepilze	3	2	0	2	2	2	1	1



M. Janauschek¹, M. Kohl¹, W. Göpel¹, A. Knopp¹, M. Maas², J.C. Möller¹
¹ Department of Pediatrics, Medical University of Lübeck
² Department of Medical Microbiology, Medical University of Lübeck



The Impact of Nosocomial Sepsis and its Prevention in Very Low Birth Weight (VLBW) Infants – An Eight Year Clinical and Bacteriological Survey

Introduction

20-40% of VLBW infants experience at least one episode of nosocomial sepsis. Therefore, the impact on morbidity and mortality is immense. We introduced a management with prophylactic low-dose vancomycin or teicoplanin in 1990 in order to reduce the high incidence of sepsis caused by coagulase negative staphylococci (CONS) (1). In addition we treated VLBW infants who had gram-negative organisms in their stools with cefixime to prevent gram-negative sepsis (2). To assess changes in the incidence of colonization, resistance and sepsis we performed a survey from 1990 to 1997 which focussed on these features.

Patients and Methods

449 VLBW infants who were admitted **between 1990 and 1997**. Bacteriological examination of stool and tracheal aspirates were performed routinely twice weekly. Blood cultures were obtained in any case of suspected sepsis. The incidence of suspected sepsis was documented and resistance was analyzed. The annual distribution of organisms was documented and compared. Beginning in 1991 all infants with i.v. access received glycopeptide from day 4 on; infants with a positive stool culture for gram-negative bacteria were treated with cefixime p.o.

Figure 1. Distribution of organisms isolated from airway specimen (mean incidence in brackets).

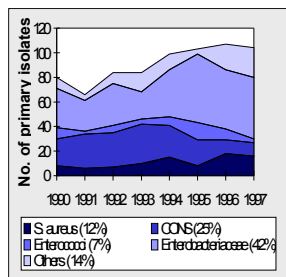
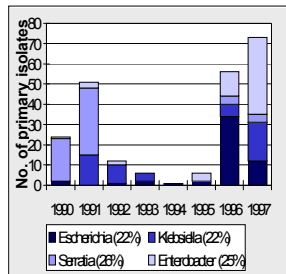


Figure 2. Distribution of enterobacteriaceae isolates from stool cultures.



Conclusions

Low dose glycopeptide prophylaxis reduces the rate of CONS sepsis dramatically, whereas prophylactic cefixime does not lower the incidence of gram-negative sepsis when given in cases of intestinal colonization. Cefixime prophylaxis starts too late – its initiation is later than the onset of gram negative sepsis (median 27th vs. 16th day). Apart from a reduction in colonization with CONS, we detected no significant changes in the incidence and resistance of airway and stool isolates.

References. 1. J.C.Möller: Lancet (1992) 340: 1047; 2. J.C.Möller et al.: FAC (1993) 12: 341ff

Results

Features of colonization.

In 727 positive airway isolates no significant change in the distribution of organisms was detected (Figure 1), the 458 stool isolates showed a high fluctuation: in 90-91 >60% serratia, <10% enterobact.; from 92-95, >50% enterobacter in 96-97 (Figure 2).

A significant difference could be observed in the time of first isolation of either CONS or enterobacteriaceae in tracheal aspirates (mean day 11 vs. day 24) (Figure 3).

Between 1990 and 1997 the incidence of CONS isolates decreased significantly both in airway and stool specimen from 66 to 23% and from 34 to 10% respectively (Figure 4).

Figure 3. Time of first isolation of S. aureus, CONS and enterobacteriaceae from airway specimen.

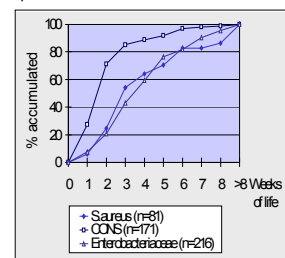


Figure 4. Incidence of airway and intestinal colonization with CONS.

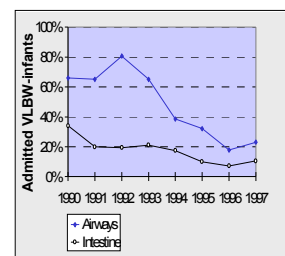
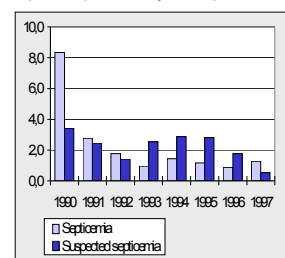


Figure 5. Episodes of overt and suspected septicemia per 1000 days of hospitalization.



Resistant organisms. No change in resistance against glycopeptides or methicillin was detected. No vancomycin-resistant S.aureus, CONS or enterococcus were found.

Septicemia. The incidence of overt sepsis decreased significantly from 8.5/1000 to 1.2/1000 hospital days from 90-97 (i.e. from 47% to 7% of all VLBW infants), that of suspected sepsis from 3.5 to 0.4/1000 hospital days (Figure 5). This lower incidence of sepsis is due to the reduction of CONS sepsis, whereas the rate of gram-negative sepsis did not change, although none occurred during prophylaxis with cefixime.

Table 1. Distribution of blood culture isolates from septicemic patients.

Organism	No. of isolates from blood cultures
S.aureus	1
CONS	31
Enterococci	3
E.coli	7
Klebsiella	3
Serratia	11
Enterobacter	6
Candida	4
Others	2
Total	68

12. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. J. Möller als Betreuer meiner Arbeit für die Bereitstellung des Themas, für konstruktive Kritik und hilfreiche Ratschläge, v.a. in den frühen Phasen der Arbeit, sowie für dessen wohlwollenden und aufbauenden Zuspruch. Ebenso danke ich Frau I. Dickau im Sekretariat der Abteilung für neonatologische und pädiatrische Intensivmedizin der Universitäts-Kinderklinik in Lübeck für ihre jederzeit freundliche und geduldige Unterstützung in organisatorischen Dingen.

Für die Beratung in Fragen der statistischen Auswertung danke ich Herrn PD Dr. Friedrich und Herrn Berkentien vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität zu Lübeck.

Darüber hinaus sei den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Universität zu Lübeck für die bereitwillige Beantwortung zahlreicher Nachfragen gedankt.

Frau Dr. S. Radoiska von der Medizinischen Universität Pleven in Bulgarien gilt mein Dank für die Unterstützung bei der Datenerhebung während ihrer Hospitation an der hiesigen Universitäts-Kinderklinik.

Schließlich danke ich ganz besonders meiner Familie, meiner Ehefrau Katharina und meinen Söhnen Leon und Semjon, für ihre liebevolle Unterstützung, Geduld und Rücksichtnahme, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

13. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Marc Joseph Janauschek, geb. Kübler
Wohnsitz: Grünteweg 26, 26127 Oldenburg
Geburtsdatum, -ort: 01.11.1971, Melle
Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung/ Studium

1991 Allgemeine Hochschulreife, Gymnasium Melle
1991 - 1992 Rettungssanitäter im Rettungsdienst des Kreises
Gütersloh
WS 1992/93 Immatrikulation im Fach Humanmedizin an der
Medizinischen Universität zu Lübeck
SS 1994 Ärztliche Vorprüfung (Note 2,66)
WS 1995/96 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 2,0)
WS 1998/99 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 2,0)
WS 2000/01 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 1,0)
1997 – 2003 Arbeit an der vorliegenden Dissertation

Berufliche Tätigkeit

01/2001 – 06/2002 Arzt im Praktikum an der DRK-Kinderklinik Siegen in
den Abteilungen Pädiatrie (Dr. F.-J. Göbel, ab 11/01
Prof. R. Burghard) und Neuropädiatrie (Dr. W. Pott)
seit 07/2002 Arzt in Weiterbildung am Kreiskrankenhaus Leer in der
Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin (Dr. M. Finke)

Oldenburg, den 29.01.2004