

**Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
der Universität zu Lübeck**

**Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Herting**

---

**Kolonisationsscreening bei sehr kleinen  
Frühgeborenen und deren Müttern – Bedeutung für  
das Infektionsrisiko**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Clara Haug

aus Waren/Müritz

Lübeck 2025

1. Berichterstatter\*in: Prof. Dr. med. Christoph Härtel

Ko-Betreuer\*in: Dr. med. Julia Pagel

2. Berichterstatter\*in: Prof. Dr. med. Martha Kirstein

Tag der mündlichen Prüfung: 18.07.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 18.07.2025

– Promotionskommission der Sektion Medizin –

## Literaturverzeichnis

|   |             |
|---|-------------|
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                  | <b>VI</b>   |
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                    | <b>VII</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>                                  | <b>VIII</b> |
| <b>1 Einleitung und Fragestellung.....</b>                          | <b>1</b>    |
| 1.1 Infektionen bei Frühgeborenen.....                              | 2           |
| 1.1.1 Risikofaktoren für systemische Infektionen.....               | 2           |
| 1.1.2 Neonatale Sepsis.....   | 3           |
| 1.1.2.1 Limitationen in der Diagnostik.....                         | 3           |
| 1.1.2.2 Definitionen und Einteilung .....                           | 4           |
| 1.1.2.3 Early-Onset-Sepsis .....                                    | 6           |
| 1.1.2.4 Late-Onset-Sepsis.....                                      | 7           |
| 1.1.3 Nekrotisierende Enterokolitis .....                           | 9           |
| 1.2 Kolonisation von Frühgeborenen .....                            | 11          |
| 1.3 Multiresistente Erreger .....                                   | 12          |
| 1.3.1 Definition von multiresistenten Gram-negativen Erregern ..... | 13          |
| 1.3.2 Kolonisation mit multiresistenten Erregern.....               | 14          |
| 1.3.3 Sepsis durch multiresistente Erreger .....                    | 16          |
| 1.4 Kolonisationsscreening.....                                     | 16          |
| 1.4.1 Hintergründe und Ziele.....                                   | 16          |
| 1.4.2 Ablauf des mikrobiologischen Screenings .....                 | 17          |
| 1.4.3 Nutzen.....   | 18          |
| 1.5 Vertikale Erregertransmission .....                             | 20          |
| 1.6 Zielsetzung.....  | 22          |
| <br>  |             |
| <b>2 Material und Methoden .....</b>                                | <b>23</b>   |
| 2.1 Kohorte .....   | 23          |
| 2.2 Methodik der Datenerhebung .....                                | 23          |
| 2.3 Mikrobiologische Variablen .....                                | 24          |
| 2.3.1 Kindliches Erregerspektrum .....                              | 24          |
| 2.3.2 Mütterliches Erregerspektrum .....                            | 25          |
| 2.3.3 Vertikale Erregertransmission .....                           | 26          |
| 2.4 Klinische Variablen .....                                       | 26          |

|       |                                     |    |
|-------|-------------------------------------|----|
| 2.4.1 | Sepsis .....                        | 26 |
| 2.4.2 | Nekrotisierende Enterokolitis ..... | 27 |
| 2.4.3 | Antibiotikatherapie .....           | 27 |
| 2.5   | Statistische Methoden .....         | 28 |

### **3 Ergebnisse..... 29**

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 3.1     | Kohortenzahlen: Ein- und Ausschlüsse .....                                  | 29 |
| 3.2     | Mütterliches Erregerspektrum .....  | 31 |
| 3.3     | Vertikale Übertragung .....   | 32 |
| 3.4     | Kindliches Erregerspektrum (Kolonisation).....                              | 35 |
| 3.4.1   | Besiedlung unmittelbar nach Geburt .....                                    | 36 |
| 3.4.2   | Besiedlung durch Screening-Erreger.....                                     | 37 |
| 3.4.3   | KRINKO-Gruppe I .....   | 39 |
| 3.4.4   | KRINKO-Gruppe II.....   | 41 |
| 3.4.5   | KRINKO-Gruppe III .....   | 43 |
| 3.4.6   | Resistenzentwicklung .....  | 44 |
| 3.5     | Sepsis .....  | 45 |
| 3.5.1   | Early-Onset-Sepsis .....  | 45 |
| 3.5.1.1 | Postnatale Besiedlung bei Kindern mit Early-Onset-Sepsis.....               | 46 |
| 3.5.1.2 | Besiedlung bei Müttern von Kindern mit Early-Onset-Sepsis .                 | 46 |
| 3.5.1.3 | Vertikale Erregerübertragung bei Kindern mit Early-Onset-Sepsis .....       | 47 |
| 3.5.1.4 | Erregerspektrum letaler Early-Sepsis-Onset Fälle .....                      | 47 |
| 3.5.2   | Late-Onset-Sepsis .....   | 48 |
| 3.5.2.1 | Erregerverteilung kulturgesicherter Late-Onset-Sepsis.....                  | 48 |
| 3.5.2.2 | Kulturgesicherte Late-Onset-Sepsis durch vorab kolonisierende Erreger ..... | 49 |
| 3.5.2.3 | Kulturgesicherte Late-Onset-Sepsis durch vertikal übertragene Erreger ..... | 50 |
| 3.5.2.4 | Erregerspektrum klinischer Late-Onset-Sepsis .....                          | 51 |
| 3.5.2.5 | Kolonisation vor initialer Late-Onset-Sepsis-Episode .....                  | 52 |
| 3.6     | Nekrotisierende Enterokolitis .....   | 53 |
| 3.7     | Antiinfektive Therapie.....   | 55 |
| 3.7.1   | Dauer antibiotische Therapie.....   | 55 |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 3.7.2    | Prolongierte initiale Antibiotikatherapie .....  | 55         |
| 3.7.3    | Antenatale Antibiotikatherapie der Mütter .....  | 56         |
| <b>4</b> | <b>Diskussion .....</b>                          | <b>57</b>  |
| 4.1      | Strukturelle Vergleichbarkeit.....               | 58         |
| 4.2      | Mütterliches Erregerspektrum .....               | 58         |
| 4.3      | Vertikale Erregerübertragung .....               | 61         |
| 4.4      | Kindliches Erregerspektrum .....                 | 65         |
| 4.5      | Resistenzentwicklung .....                       | 69         |
| 4.6      | Sepsis .....                                     | 71         |
| 4.6.1    | Early-Onset-Sepsis .....                         | 73         |
| 4.6.2    | Late-Onset-Sepsis .....                          | 75         |
| 4.7      | Nekrotisierende Enterokolitis .....              | 79         |
| 4.8      | Antiinfektive Therapie.....                      | 82         |
| 4.9      | Wesentliche Stärken und Limitationen.....        | 83         |
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung und Ausblick.....</b>         | <b>84</b>  |
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis .....</b>                | <b>86</b>  |
| <b>7</b> | <b>Anhänge 106</b>                               |            |
| 7.1      | Definitionen - Sepsis.....                       | 106        |
| 7.2      | Definition - Nekrotisierende Enterokolitis ..... | 109        |
| <b>8</b> | <b>Danksagung.....</b>                           | <b>110</b> |
| <b>9</b> | <b>Lebenslauf .....</b>                          | <b>111</b> |

## **Abbildungsverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| <b>Abbildung 1:</b> Mütterliche Besiedlung mit KRINKO-Erregern und vertikale Übertragung ..... | 35 |
| <b>Abbildung 2:</b> Besiedlungskinetik KRINKO I-Erreger.....                                   | 40 |
| <b>Abbildung 3:</b> KRINKO I-Erregerverteilung .....   | 40 |
| <b>Abbildung 4:</b> Besiedlungskinetik KRINKO II-Erreger .....                                 | 42 |
| <b>Abbildung 5:</b> Besiedlungskinetik KRINKO III-Erreger .....                                | 43 |

## **Tabellenverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabelle 1:</b> Klassifizierung von <i>Enterobacterales</i> und <i>Acinetobacter baumannii</i> auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften für neonatologische und pädiatrische Patient*innen ..... | 13 |
| <b>Tabelle 2:</b> Klassifizierung von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> auf Basis der phänotypischen Resistenzeigenschaft für neonatologische und pädiatrische Patient*innen.....                                   | 14 |
| <b>Tabelle 3:</b> Erregereinteilung nach KRINKO-Gruppen [121] .....   | 18 |
| <b>Tabelle 4:</b> Klinische Charakteristika der Kohorte .....   | 30 |
| <b>Tabelle 5:</b> Komplikationen und Mortalität .....   | 31 |
| <b>Tabelle 6:</b> Maternales Erregerspektrum und vertikal übertragene Erreger .....   | 34 |
| <b>Tabelle 7:</b> Postnatales Erregerspektrum .....   | 37 |
| <b>Tabelle 8:</b> Erregerverteilung eingeteilt gemäß KRINKO-Gruppen.....  | 38 |
| <b>Tabelle 9:</b> Erregerverteilung und Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns kulturgesicherter LOS-Episoden sowie Nachweishäufigkeit der LOS-Erreger in vorherigen Kolonisationsabstrichen (Screening).....         | 50 |

## Abkürzungsverzeichnis

|              |   |
|--------------|---|
| ABS          | Antibiotic Stewardship  |
| CRP          | C-reaktives Protein   |
| EOS          | Early-Onset-Sepsis  |
| ESBL         | Extended-Spectrum-Betalaktamase   |
| FIP          | Fokal intestinale Perforation   |
| GBS          | Streptokokken der Gruppe B  |
| GNN          | German Neonatal Network = Deutsches Frühgeborenenennetzwerk   |
| I/T-Quotient | Immature Neutrophil/Total Neutrophil Ratio, Verhältnis unreifer neutrophiler Granulozyten zur Anzahl reifer neutrophilen Granulozyten im Differentialblutbild |
| IVH          | Intraventrikuläre Hämorrhagie   |
| IQR          | Interquartile Range = Interquartilsabstand  |
| KNS          | Koagulase negative Staphylokokken   |
| KRINKO       | Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention  |
| LOS          | Late-Onset-Sepsis   |
| MRE          | Multiresistente Erreger   |
| MRGN         | Multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger   |
| MRSA         | Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>  |
| MSSA         | Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>  |
| NEK          | Nekrotisierende Enterokolitis   |
| NEO-KISS     | KISS = Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System: Surveillance System nosokomialer Infektionen für Frühgeborene auf Intensivstationen                        |
| NICU         | Neonatal Intensive Care Unit = Neonatologische Intensivstation  |
| NRZ          | Nationales Referenzzentrum für Surveillance nosokomialer Infektionen  |
| spp.         | spezies   |
| SSW          | Schwangerschaftswoche   |
| UKSH         | Universitätsklinikum Schleswig-Holstein   |
| VLBWI        | Very low birth weight infants = Frühgeborene mit Geburtsgewicht < 1500 g  |
| VRE          | Vancomycin resistente Enterokokken  |
| WHO          | World Health Organisation = Weltgesundheitsorganisation   |

## 1 Einleitung und Fragestellung

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO, *World Health Organisation*) definiert die Frühgeburtlichkeit als eine Lebendgeburt vor der Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) [227]. Die Frühgeburtlichkeit und deren Komplikationen sind neben Infektionskrankheiten weltweit eine der führenden Todesursachen für Kinder unter fünf Jahren [218, 228]. In Deutschland fallen ca. 7,9 % aller Frühgeborenen und 1,4 % aller Neugeborenen in die besonders vulnerable Gruppe der *Very Low Birth Weight Infants* (VLBWI, Frühgeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht < 1500 g) [71, 109]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser sehr unreifen Frühgeborenen ist durch intensivmedizinische Maßnahmen in medizinisch hochentwickelten Ländern in den letzten Jahren auf über 85-90 % gestiegen. Dennoch bleiben die Inzidenzen für die mit hoher Mortalität und Langzeit-Morbidität verbundenen Komplikationen, zu denen schwerwiegende Infektionen zählen, bei VLBWI anhaltend hoch oder sinken nur langsam [18, 40, 56, 106, 142, 201, 206].

Sowohl in Deutschland als auch weltweit spielen systemische Infektionen und Entzündungen wie die neonatale Sepsis oder die nekrotisierende Enterokolitis (NEK) eine wichtige Rolle für die frühzeitige Morbidität und Mortalität von Frühgeborenen [4, 18, 106, 135, 201]. VLBWI gehören zu der am stärksten durch nosokomiale Infektionen bedrohten Patientenpopulation im Krankenhaus [24, 71]. Systemische Infektionen bei VLBWI beeinträchtigen nicht nur das individuelle Outcome der Patient\*innen, sondern verlängern zudem ihren Krankenhausaufenthalt, erhöhen damit verbundene Kosten, den erforderlichen Personalaufwand sowie die damit einhergehende emotionale Belastung der betroffenen Familien [111, 115, 163, 169]. Eine Reduktion von Infektionen auf der neonatalen Intensivstation (NICU, *Neonatal Intensiv Care Unit*) hätte somit Vorteile für die Neugeborenen, deren Familien sowie das Gesundheitssystem [169]. Die Infektionsprävention spielt daher eine zentrale Rolle im Bereich der Neonatologie.

Mit dem infektionspräventiven Ziel, die Inzidenz nosokomialer Infektionen an deutschen NICUs zu reduzieren, empfiehlt die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) am Robert Koch-Institut, Berlin, seit 2013 die Durchführung eines wöchentlichen mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei allen intensivmedizinisch betreuten Neugeborenen, als auch die Umsetzung von speziellen

Hygienemaßnahmen in Abhängigkeit der Screening-Ergebnisse [121]. Im Fokus dieser Empfehlung stehen vor allem multiresistente Erreger (MRE) sowie eine Auswahl anderer Infektionserreger, die aufgrund ihrer epidemischen Verbreitung auf der NICU sowie Problemen bei der antibiotischen Therapie, aus infektionsepidemiologischer als auch klinischer Sicht für diese Patientenpopulation besonders relevant sind [121, 122]. Die Datenlage zum Auftreten dieser sogenannten KRINKO-Erreger bei VLBWI ist weiterhin limitiert. Während sich einige der vorhandenen Studien auf den nosokomialen Erwerb von Kolonisationen und Infektionen durch diese Erreger konzentrieren, sind Daten zum vertikalen Erregertransfer (Erregerübertragung von der Mutter auf Kind) und dem damit verbundenen Auftreten von frühen Septitiden durch diese Erreger kaum vorhanden. In der nachfolgenden Untersuchung gilt daher neben dem Auftreten von KRINKO-Erregern während des stationären Verlaufs von VLBWI und dem damit verbundenen infektionsbezogenen Outcome der Kinder auch dem mütterlichen Erregerspektrum sowie dem Einfluss einer vertikalen Erregertransmission besondere Beachtung.

## **1.1 Infektionen bei Frühgeborenen**

### **1.1.1 Risikofaktoren für systemische Infektionen**

Die erhöhte Vulnerabilität von sehr unreifen Frühgeborenen gegenüber systemischen Infektionen wird durch eine Vielzahl an unabhängigen, endogenen als auch exogenen Risikofaktoren begünstigt [1, 117, 122]. Zu den unabhängigen Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen zählen das Gestationsalter und das Geburtsgewicht: Je unreifer und/oder leichter das Kind ist, desto höher ist das Risiko, dass es eine systemische Infektion entwickelt [9, 72, 90, 165, 203, 204].

Im Hinblick auf die endogenen Risikofaktoren spielen die Unreife des Immunsystems und die postnatal ablaufenden immunologischen Adaptationsvorgänge eine entscheidende Rolle bei der Risikoerhöhung für schwerwiegende Infektionen. Neben der Unreife des Immunsystems sind Haut und Schleimhäute bei Frühgeborenen ebenfalls nicht vollständig entwickelt und besonders verletzlich. Die dadurch reduzierte protektive Wirkung dieser wichtigen physiologischen Barriere wird durch die vielen invasiven Maßnahmen während der intensivmedizinischen Behandlung weiter herabgesetzt [12, 121, 128]. Außerdem birgt die nicht vollständig ausgereifte immunologische Abwehrfunktion des Magendarmtrakts bei Frühgeborenen die Gefahr für bakterielle Translokationen von intestinalen Erregern durch

die Mukosa in normalerweise keimfreies Gewebe, wodurch eine invasive Infektion verursacht werden kann [137, 192, 213].

Aufgrund der extremen Unreife, die als wichtigster endogener Risikofaktor für Infektionen anzusehen ist, müssen die Frühgeborenen mitunter sehr lange intensivmedizinisch behandelt werden. Daher spielen eine Vielzahl von exogenen Einflussfaktoren, die mit dem langwierigen primären stationären Aufenthalt verbunden sind, ebenfalls eine tragende Rolle bei der Risikoerhöhung für nosokomiale Infektionen [93, 117, 122]. Zu den iatrogenen Einflussfaktoren gehören zum einen der Einsatz von Medizinprodukten (Devices) wie intravaskuläre Katheter, parenterale Ernährung sowie maschineller Beatmung etc. Dabei erhöht sich das Risiko von nosokomialen Infektionen exponentiell mit deren Einsatzdauer [58, 73, 122, 165, 194, 241]. Zum anderen lässt sich eine Risikoerhöhung für nosokomiale Infektionen durch unzureichende eingehaltene Hygienestandards wie unter anderem der mangelnden Durchführung einer sachgerechten Händedesinfektion des medizinischen Personals sowie bei Pflegemangel oder auch Überbelegung einer neonatologischen Intensivstation erkennen [1, 61, 93, 122, 179].

## **1.1.2 Neonatale Sepsis**

### **1.1.2.1 Limitationen in der Diagnostik**

Bei der neonatalen Sepsis handelt es sich um eine systemische, meist bakterielle Infektion des Neugeborenen. Dabei kommt es pathophysiologisch zu einer invasiven Infektion und Proliferation von Erregern in der Blutbahn mit konsekutiver Inflammation [122]. Systemische bakterielle Infektionen bei Früh- als auch Reifgeborenen weisen im Vergleich zu älteren Kindern einige Besonderheiten auf: Die Symptomatik ist meist unspezifisch und entspricht zu Beginn der Sepsis-Episode oft einer dysregulierten Entzündungsreaktion im Sinne eines Zytokin-vermittelten „Systemischen inflammatorischen Response-Syndroms“ (SIRS) [50, 79, 101]. Bei Frühgeborenen sind die ohnehin unspezifischen Symptome einer beginnenden Sepsis häufig noch weniger ausgeprägt als bei Reifgeborenen. [13, 219, 236]. Die unspezifische und wenig ausgeprägte Symptomatik erschwert das frühzeitige Erkennen einer beginnenden Sepsis-Episode [35, 62, 113, 191]. Des Weiteren lässt sich häufig keine eindeutige Eintrittspforte des Erregers detektieren. Eine rasche Progredienz der Symptomatik bis hin zum septischen Schock ist insbesondere bei nicht adäquater Therapie oder verzögertem Therapiebeginn häufig [50, 122, 236].

Besteht bei einem intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen der Verdacht auf eine Sepsis, werden Blutkulturen vor Beginn (oder vor einer Umstellung) einer Antibiotikatherapie entnommen [122, 236]. Aufgrund schwieriger Abnahmebedingungen, des insgesamt geringen Blutvolumens von Frühgeborenen sowie des Bestrebens eines raschen Therapiebeginns ist die Entnahme der empfohlenen Mindestmenge von 1 ml Blut zur Beimpfung einer pädiatrischen Blutkulturflasche eine Herausforderung. Durch ein nicht ausreichendes Blutvolumen bzw. gegebenenfalls inhomogene Erregerverteilung im Blut (Frühgeborene fiebern selten bei Bakteriämie) sinkt die Wahrscheinlichkeit des Erregernachweises in der Blutkultur [104, 170, 181, 234, 236]. Die Rate an positiven Blutkulturen bei klinischem und/oder laborchemischen Verdacht auf Sepsis ist bei VLBWI insgesamt daher niedrig (oft unter 5 % bis maximal 20 %) [22, 35, 104, 122, 229]. Es besteht ein erhöhtes Kontaminationsrisiko für Blutkulturen, die aus einem Katheter abgenommen wurden, da der Hub oder das innere Lumen des Katheters mit Bakterien der Hautflora (vor allem Koagulase-negative Staphylokokken [KNS]) besiedelt sein können [138, 171, 241]. Trotz der beschriebenen Schwierigkeiten im Hinblick auf die Blutkulturdiagnostik bei VLBWI stellt diese weiterhin den „Goldstandard“ zum Erregernachweis bei Verdacht auf eine systemische Infektion für diese Patientenpopulation dar [1, 122, 170, 172, 236]. Der Vorteil der in der Neonatologie bevorzugt verwendeten konventionellen Erregeranzucht gegenüber Multiplex-PCR basierten Erreger-Nachweisverfahren liegt in der Möglichkeit, die Pathogene inklusive des Antibiogramms nachzuweisen, was für die Entscheidung über die antiinfektive Therapie von großer Bedeutung ist [26, 160, 236].

### **1.1.2.2 Definitionen und Einteilung**

Gelingt bei Verdacht auf Sepsis der Nachweis eines Erregers in der Blutkultur spricht man von einer „kulturgesicherten“ bzw. „mikrobiologischen bestätigten“ oder auch „Blutkultur-positiven“ Sepsis. Lässt sich kein Erreger in der Blutkultur nachweisen, handelt es sich um eine „klinische“ bzw. „Blutkultur-negative“ Sepsis [122, 232, 236].

Bisher gibt es keine international einheitliche Definition der neonatalen Sepsis [33, 147, 191, 231]. Eine gängige, in der Literatur als auch in der klinischen Praxis angewandte Einteilung der neonatalen Sepsis bei VLBWI erfolgt anhand des Zeitpunktes des Erkrankungsbeginnes, da sich sowohl Infektionsweg als auch Erregerspektrum unterscheiden [50, 102, 122, 191, 236]:

- Erkrankungsbeginn vor der 72. Lebensstunde: Early-Onset-Sepsis (EOS)
- Erkrankungsbeginn nach der 72. Lebensstunde: Late-Onset-Sepsis (LOS)

Eine weitere Einteilung der neonatalen Sepsis bei VLBWI kann anhand der vom Nationalen Referenzzentrum für Surveillance nosokomialer Infektionen (NRZ) entwickelten sogenannten NEO-KISS-Kriterien (siehe Anhang) erfolgen. Das neonatologische Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (NEO-KISS) ist ein seit dem Jahr 2000 etabliertes Surveillance-System für nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g auf neonatologischen Intensivstationen mit dem übergeordneten Ziel der Infektionsreduktion [122]. Die dafür in Anlehnung an die US-amerikanischen Sepsis-Kriterien des *Center for Disease Control* (CDC) [69] entwickelten NEO-KISS-Kriterien ermöglichen eine einheitliche Zuordnung und Erfassung der folgenden nosokomialen Erkrankungen: Sepsis, Pneumonie und NEK. Die Infektions-Surveillance im Rahmen des NEO-KISS Moduls betrifft ausschließlich nosokomial erworbene Infektionen, deren Symptombeginn mindestens 72 Stunden nach Geburt bzw. nach Aufnahme auf die neonatologische Abteilung liegt (Daten zur EOS werden somit nicht erfasst). Außerdem wird die Surveillance von katheterassoziierten Infektionen, das Vorkommen von MRE sowie Antibiotikaawendungen durchgeführt. Die NEO-KISS-Surveillance endet bei einem Erreichen des Gewichts von 1800 g, sodass nicht der gesamte stationäre Aufenthalt erfasst wird [156]. An der Surveillance von VLBWI im Rahmen des NEO-KISS-Moduls beteiligen sich deutschlandweit inzwischen 218 Abteilungen (Stand: 2024) [116]. Seit der Einführung des Surveillance-Systems ließ sich bei den beteiligten Zentren eine Abnahme von nosokomialen Infektionen erkennen [186].

Anhand der NEO-KISS-Kriterien können drei verschiedene Formen der Sepsis unterschieden werden [156]:

- Klinische Sepsis (ohne Erregernachweis)
- Mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit Erregernachweis (aber keine KNS)
- Mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit KNS als alleinigem Erreger (KNS-Sepsis)

### 1.1.2.3 Early-Onset-Sepsis

Bei der EOS handelt es sich um eine neonatale Sepsis mit Erkrankungsbeginn innerhalb der ersten 72 Lebensstunden. In den meisten Fällen beginnen die Symptome am ersten Lebenstag [32, 236]. In Ländern mit hohem medizinischen Versorgungsstandard entwickeln zwischen 0,6 % - 2,4 % der VLBWI eine kulturgesicherte EOS [64, 91, 102, 114, 115, 206, 208, 230]. Die epidemiologischen Angaben in der vorhandenen Literatur beschränken sich mehrheitlich auf die mikrobiologisch bestätigte EOS mit positivem Erregernachweis in der Blutkultur. Das Ausbleiben eines Erregernachweises in der Blutkultur schließt eine bestehende Sepsis jedoch nicht aus [197, 231]. Belastbare Daten zur Blutkultur-negativen bzw. klinischen EOS sind sehr begrenzt. In aktuell vorhandenen Studien übersteigt die Anzahl an Frühgeborenen mit einer Blutkultur-negativen EOS die Anzahl an Frühgeborenen mit Blutkultur-positiver EOS um den Faktor 6-7. Die definierenden Diagnosekriterien der kulturnegativen EOS variieren je nach Publikation dabei zum Teil erheblich [55, 100, 113, 124]. Die EOS ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität für Frühgeborene, insbesondere für jene mit einem Geburtsgewicht < 1500 g, verbunden [114, 185, 207]. Die Letalität der Blutkultur-positiven EOS für VLBWI liegt in medizinisch hoch entwickelten Ländern zwischen 15 % - 36 % [102, 115, 207, 208, 225]. Für VLBWI mit EOS besteht neben einem erhöhten Mortalitätsrisiko ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden frühzeitigen Komplikationen wie einer intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) sowie langfristig beeinträchtigten neurologischen Entwicklung [2, 115, 126, 150, 205].

Die Pathogenese der EOS ist komplex und beruht auf vertikaler Erregertransmission (Übertragung von der Mutter auf das Kind) [122, 172]. Insbesondere bei Frühgeborenen kann sich eine EOS bereits intrauterin entwickeln. Durch vorzeitige Ruptur (vorzeitiger Blasensprung) oder Undichtigkeit der Eihäute und dem damit verbundenen Verlust der natürlichen Schutzbarriere können ascendierende Erreger aus dem Geburtskanal, der natürlicherweise mit aeroben und anaeroben Bakterien kolonisiert ist [174], in die normalerweise sterile Umgebung des Uterus eintreten [170, 191]. Durch die intrauterine Kolonisation des Fetus mit oder ohne fetale Aspiration von infektiösem Fruchtwasser kann eine systemische Infektion des ungeborenen Kindes resultieren [170, 172, 196]. In seltenen Fällen führt eine transplazentare Übertragung von Erregern zu einer intrauterinen Infektion des Fetus [172, 191]. Eine EOS kann auch durch eine intrapartal während der Passage durch den Geburtskanal stattfindende Exposition des Kindes mit potenziell pathogenen bakteriellen Erregern, Pilzen und/oder Viren entstehen [172, 191].

Zum Erregerspektrum der EOS gehören vornehmlich Erreger der mütterlichen rektovaginalen Flora. Bei VLBWI mit Blutkultur positiver EOS lassen sich überwiegend Gram-negative Erreger nachweisen (ca. 40 % - 60 %) [102, 115, 205, 207]. Zu diesen gehört der in dieser Patientenpopulation insgesamt dominierende Keim *Escherichia coli* (*E. coli*), der bei ca. 25 % - 45 % aller Blutkultur-positiven EOS Fälle nachgewiesen wird [28, 64, 102, 115, 152, 185, 208]. Andere Gram-negative Erreger wie weitere Vertreter der *Enterobacterales* (*Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp.) sowie *Hämophilus influenzae* oder *Pseudomonas* spp. lassen sich deutlich seltener nachweisen [102, 115, 208, 236]. Zu den Gram-positiven Erregern, die in Blutkulturen von VLBWI mit EOS nachweisbar sind, zählen hauptsächlich KNS, Streptokokken der Gruppe B (GBS) und – wenn auch deutlich seltener – Enterokokken, Listerien (meist transplazentar übertragen [191]) sowie der Methicillin sensible *Staphylococcus aureus* (MSSA) [64, 102, 115, 152, 185, 236]. Durch Pilze verursachte EOS (< 3 %) [102, 152, 207] sowie polymikrobielle Infektionen (< 1,6 %) [185] sind selten. Die in der Literatur vorhandenen Angaben zum Erregerspektrum der EOS beziehen sich ausnahmslos auf den Nachweis eines Erregers im Blut und/oder Liquor. Belastbare Daten zur Erregerverteilung der weitaus häufigeren klinischen EOS z.B. anhand postnataler Abstrichergebnisse sind in der Literatur bislang nicht vorhanden.

#### **1.1.2.4 Late-Onset-Sepsis**

Bei der LOS handelt es sich um eine neonatale Sepsis mit Erkrankungsbeginn später als 72 Stunden nach Geburt [50, 236]. Multizentrische Kohortenstudien im Rahmen nationaler Surveillance-Systeme westlicher Industrienationen zeigen, dass ca. 10 % bis 25 % aller VLBWI an einer kulturgesicherten LOS-Episode erkranken [32, 91, 102, 103, 115, 206]. Es ließ sich eine Abnahme der Inzidenz im Laufe der letzten 10 bis 15 Jahre feststellen [32, 84, 115, 206]. Die Definitionskriterien der LOS variieren je nach Publikation. Als einheitliches Definitionskriterium ist der Kulturnachweis eines Erregers zu nennen. Daten zur klinischen bzw. kulturnegativen LOS sind begrenzt. In Kohortenstudien aus Deutschland und den USA überwog der Anteil klinischer Sepsis-Episoden den Anteil kulturgesicherter Sepsis-Episoden deutlich [92, 115, 151]. Epidemiologische Daten des Deutschen Frühgeborenen Netzwerks (*German Neonatal Network*, GNN) zeigten, dass knapp ein Drittel (30,3 %) aller VLBWI eine klinische Sepsis (EOS plus LOS) entwickeln. [115]. Über 20 % der VLBWI entwickeln multiple LOS-Episoden (zwei oder mehr) während des oft langwierigen stationären Aufenthaltes [204]. Sepsis-Episoden treten bei Frühgeborenen insbesondere im

ersten Lebensmonat auf [112, 139]. Ca. 90 % der VLBWI erkranken innerhalb der ersten 40 Lebenstage [115]. Der mediane Erkrankungsbeginn der initialen LOS-Episode (erste LOS-Episode, die nach Geburt diagnostiziert wird) liegt zwischen 15 und 20 Tagen [32, 81, 115, 187, 204].

VLBWI, die an einer LOS erkranken, haben ein erhöhtes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko. Das Risiko für VLBWI an einer kulturgesicherten LOS zu versterben, liegt in medizinisch hoch entwickelten Ländern zwischen 6 % und 18 % [81, 84, 102, 115, 168, 187]. Das Auftreten einer LOS ist mit einem erhöhten Risiko für kurzfristige (u.a. Hirnblutungen) sowie langfristigen Komplikationen (u.a. Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie) der Frühgeburtlichkeit verbunden [115, 153]. Es kann bei den betroffenen VLBWI zu einer Defektheilung mit dauerhafter Beeinträchtigung der kognitiven sowie psychomotorischen Entwicklung als auch der Seh- und Hörkraft kommen [59, 98, 115, 143, 175, 182, 190, 193, 202].

Im Gegensatz zum Erregerspektrum der EOS (vornehmlich pathogene Keime der mütterlichen Rektovaginalflora) entstammen die LOS verursachenden Erreger hauptsächlich aus dem Umfeld des Neugeborenen [122]. Durch Kontakt mit Klinikpersonal, Familienmitgliedern, enterale Ernährung sowie eventuell kontaminierte Geräte werden intensivmedizinisch betreute Frühgeborene vielfach gegenüber Erregern exponiert und es kann zu einer Kolonisation von Haut und Schleimhäuten des Neugeborenen mit potenziell pathogenen Erregern kommen [112, 122, 191]. Die kolonisierenden Erreger können beispielsweise durch Defekte in der Haut und Schleimhäute, durch gastrointestinale Translokation oder durch invasive Devices wie intravaskuläre Katheter, endotracheale Tuben oder Magensonden in das Blutssystem des Kindes übertreten und dort konsekutiv zu einer Blutstrominfektion führen [93, 112, 122, 192]. Kolonisierte Frühgeborene stellen das wichtigste Reservoir potenziell pathogener Erreger auf einer NICU dar [93, 195]. Insbesondere kontaminierte Hände spielen als Übertragungsquelle der Erreger von Kind zu Kind eine entscheidende Rolle für die horizontale Transmission, was die Notwendigkeit der Einhaltung einer sachgemäß durchgeführten Händehygiene unterstreicht [1, 93, 179, 191].

Anders als bei der EOS, die insbesondere durch Gram-negative Erreger ausgelöst wird, wird das Erregerspektrum der LOS von Gram-positiven Erregern dominiert: Bei VLBWI mit kulturgesicherter LOS werden in 61 % - 89 % der Fälle Gram-positive Erreger, 18 % - 26 % Gram-negative Erreger sowie 3 % - 12 % Pilze (*Candida* spp.) nachgewiesen [16, 84, 91,

102, 115, 204]. Polymikrobielle Erregernachweise treten nur bei wenigen (3 %) der kulturgesicherten LOS-Episoden auf [84]. Insgesamt am häufigsten lassen sich KNS (28 % - 66 %) gefolgt von MSSA (12 % - 48 %), beides Gram-positive Vertreter, in Blutkulturen von VLBWI mit LOS nachweisen. Als weitere mögliche LOS verursachende Gram-positive Erreger sind Enterokokken (5 % - 7 %) sowie GBS (2 % - 3 %) zu nennen [84, 91, 102, 115]. Aus dem Gram-negativen Erregerspektrum spielen vor allem *Klebsiella* spp. (5 % - 9 %), *E. coli* (4 % - 7 %) und *Enterobacter* spp. (4 % - 6 %) eine übergeordnete Rolle [84, 91, 102, 115]. Zu den selteneren, aber dennoch klinisch relevanten LOS verursachenden Gram-negativen Erregern gehören unter anderem *Pseudomonas* spp. (1 % - 2 %), *Serratia* spp. (1 % - 2 %) sowie *Acinetobacter* spp. (< 1 %) [53, 84, 91, 102, 115, 204]. Das Mortalitäts- als auch Morbiditätsrisiko einer LOS-Episode ist bei Nachweis Gram-negativer Erreger sowie *Candida* spp. im Blut höher als bei Nachweis von Gram-positiven Erregern [3, 15, 53, 66, 102, 127, 190, 204].

Wie auch im Hinblick auf die Erregerverteilung der EOS beziehen sich die Angaben zur Erregerhäufigkeit und -verteilung der LOS mehrheitlich auf den Nachweis der Erreger in Blutkulturen (kulturgesicherte LOS). Bei den weitaus häufiger auftretenden Blutkultur-negativen LOS-Episoden lässt sich der verursachende Erreger nicht mit Sicherheit benennen. Inwiefern ein vorab kolonisierendes Isolat für das Auftreten einer klinischen Sepsis verantwortlich sein könnte, ist Gegenstand aktueller Diskussionen [65, 92, 122, 189]. Daten zur Erregerverteilung der klinischen LOS bei VLBWI, beispielsweise anhand von Abstrichergebnissen, die in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang zum Auftreten der Sepsis stehen, sind in der Literatur bislang kaum vorhanden.

### **1.1.3 Nekrotisierende Enterokolitis**

Bei der NEK handelt es sich um ein lebensbedrohliches, oft septisch verlaufendes, gastrointestinales Krankheitsbild, das nahezu ausschließlich von intensivmedizinisch betreuten Früh- und Neugeborenen entwickelt wird [122]. Die Pathogenese der NEK ist nicht abschließend geklärt. Sie ist multifaktoriell bedingt und stellt wahrscheinlich die gemeinsame Endstrecke verschiedener auslösender Faktoren dar, die in einer überschießenden, autoinflammatorischen Entzündungsreaktion mit konsekutiver Destruktion der Darmmukosa münden [25, 57, 76, 157]. In fortgeschrittenen Stadien der NEK kann es zu einer Nekrose der betroffenen Darmabschnitte mit der Möglichkeit einer Darmperforation kommen. Eine operative Therapie ist in diesen Fällen unumgänglich [76,

130]. Bei ausreichendem Verdacht auf eine NEK wird neben symptomatischen, basistherapeutischen Maßnahmen nach Abnahme von Blutkulturen eine empirische Therapie mit Breitspektrumantibiotika eingeleitet. Bei milden Krankheitsverläufen können konservative Therapiemaßnahmen ausreichend sein, so dass eine operative Therapie und die damit verbundenen hohen Komplikationsrisiken vermieden werden können [76, 157].

In den meisten Fällen tritt eine NEK sporadisch zwischen dem 14. und 21. Lebenstag auf; es kann jedoch auch ein epidemisches Auftreten in Clustern beobachtet werden [21, 23, 76, 130, 148]. In westlichen Industrienationen entwickeln ca. 7 % aller VLBWI eine NEK, von denen ungefähr die Hälfte eine operative Therapie benötigen [76, 86, 125, 130]. In einer multizentrischen Kohortenstudie aus Deutschland entwickelten 4,4 % aller VLBWI eine operationspflichtige NEK [106]. In den aktuellen NEO-KISS-Referenzdaten zeigt sich deutschlandweit mit einer NEK-Inzidenz von 2,2 % ein insgesamt abnehmender Trend [116]. Eine NEK im fortgeschrittenen Stadium gilt als die schwerwiegendste gastrointestinale Komplikation bei Frühgeborenen. Sie ist mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden [76, 107, 158]. Die NEK assoziierte Mortalität liegt in medizinisch hochentwickelten Ländern zwischen 15 % und 30 % [76, 130, 158]. In Deutschland liegt die Mortalität einer perforierten, operationspflichtigen NEK bei ca. 20 % [76, 110]. Der signifikant längere Krankenhausaufenthalt von VLBWI mit NEK, hohe Therapiekosten sowie die Behandlung langfristiger Komplikationen sind mit einem hohen gesundheitsökonomischen Ressourcenverbrauch durch diese schwerwiegende systemische Infektion verbunden [76, 107, 149, 157].

In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines abnormen Mikrobiom bzw. Kolonisation des Darms im Sinne einer Dysbiose bei Frühgeborenen und dem Auftreten einer NEK als auch LOS gezeigt werden [11, 57, 83, 160, 215]. Trotz moderner molekulargenetischer Untersuchungen des gastrointestinalen Mikrobioms konnte bisher kein spezifisches Pathogen als alleiniger ätiologischer Auslöser einer NEK identifiziert werden [11, 148, 158, 192, 223]. In schwerwiegenden Fällen können Erreger durch die zerstörte Darmschleimhaut in die Blutbahn eintreten und zu einer Blutstrominfektion bzw. Sepsis führen [122, 192]. Gelingt in solchen Fällen ein Erregernachweis in der Blutkultur, lassen sich bei ca. 2/3 der NEK-assoziierten LOS-Episoden Vertreter aus dem Gram-negativen Erregerspektrum (insbesondere *E. coli* sowie *Klebsiella* spp.) nachweisen [21]. Darüber hinaus können andere Erreger wie *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Clostridoides* spp., Enterokokken sowie KNS (vor allem

*Staphylococcus epidermidis*) gehäuft bei Frühgeborenen mit NEK im Stuhl, Blut und/oder intraoperativ durchgeführten Peritonealabstrichen nachgewiesen werden [23, 29, 54, 146, 148, 209]. Ein Großteil der Genannten gehören als kolonisierende Erreger jedoch auch zur „normalen“ gastrointestinalen Flora von intensivmedizinisch betreuten Früh- und Neugeborenen [29, 122, 148]. Ob und inwiefern ein kausaler Zusammenhang zwischen einer bestimmten Darmkolonisation und der Entwicklung einer NEK besteht und warum es bei einigen Frühgeborenen, die die gleiche Kolonisation des Magendarmtrakts aufweisen, zu einer systemischen Infektion kommt und bei anderen nicht, ist bisher nicht abschließend geklärt [38, 57, 122, 159, 198]. Die Datenlage zu Erregern, die sich im Rahmen einer NEK nachweisen lassen und bei denen somit eine pathogenetische Beteiligung zu vermuten ist, ist aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes und der niedrigeren Rate an positiven Blutkulturen begrenzt. Weiterhin sind bislang keine Studien vorhanden, die untersuchen, inwiefern sich die im Rahmen des Kolonisationsscreenings nachgewiesenen Erreger mit Erregern, die sich im Rahmen einer NEK isolieren lassen, korrelieren.

## **1.2 Kolonisation von Frühgeborenen**

Intrauterin ist ein gesunder Fetus durch die sterile Umgebung der Amnionhöhle bei intakten Eihäuten prinzipiell nicht mit Erregern besiedelt [164]. Sobald die physiologische Barriere mit der Ruptur der Eihäute (Blasensprung) wegfällt, beginnt die rasche Kolonisation von Haut, Schleimhäuten und nachfolgend des Gastrointestinaltraktes mit konsekutiver Bildung des primären intestinalen Mikrobioms des Neugeborenen [52, 67, 122]. Dieser Kolonisationsvorgang erfolgt in Abhängigkeit von Gestationsalter, Geburtsmodus, der unmittelbaren postnatalen Umgebung des Kindes als auch von der enteralen Ernährung [67, 67, 93, 122, 212]. Während vaginal geborene Kinder in direkten Kontakt mit der mütterlichen Vaginalflora kommen und sie durch dementsprechende Erreger besiedelt werden, stammen die primär kolonisierenden Bakterien nach Kaiserschnittentbindungen vornehmlich aus der Umwelt und von der Haut der Mutter [20, 52, 87, 93, 122, 131]. Die Kaiserschnittentbindung stellt den üblichen Entbindungsmodus für die Patientenpopulation der VLBWI dar [30, 115, 132]. Das Mikrobiom eines reifgeborenen, vaginal geborenen, ausschließlich mit Muttermilch ernährten Neugeborenen wird als Standard für das Mikrobiom eines gesunden Neugeborenen angesehen. Dagegen scheint die Mikrobiomentwicklung eines Frühgeborenen durch diverse störende Einflüsse wie beispielsweise der Organunreife, die Anwendung von Antibiotika sowie die oft lange Dauer des stationären Aufenthaltes negativ beeinflusst [8, 67, 85, 96, 123]. In verschiedenen

Studien ließ sich eine prolongierte Verabreichung von initialen Antibiotika mit einer Dysbiose des Mikrobioms [67, 85] und einem signifikant häufigeren Auftreten von Komplikationen wie Sepsis und NEK beobachten [41, 123]. Die Verabreichung von oralen Probiotika-Präparaten (meist Kombinationspräparate aus Bifidobakterien und Laktobazillen) gilt dagegen als protektiv bezüglich des Auftretens von NEK und mit geringerer Effizienz auch von systemischen Infektionen und wird in der Behandlung von VLBWI weit verbreitet eingesetzt [5, 67, 76, 96, 178, 200].

Bei intensivmedizinisch betreuten VLBWI zeigt sich während des stationären Verlaufs eine zunehmende Besiedlung mit stationspezifischen, potenziell pathogenen Bakterienspezies. Zu diesen gehören vornehmlich Vertreter der Gram-negativen *Enterobacterales* wie beispielsweise *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. und *Serratia* spp. sowie Gram-negative Nonfermenter wie *Acinetobacter* spp. oder *Pseudomonas aeruginosa* [93, 122, 132, 161, 189]. Als Ausdruck horizontal stattfindender Transmission lässt sich eine stetige Zunahme des Anteils besiedelter Neugeborener in Abhängigkeit der Dauer des NICU Aufenthaltes beobachten [161, 198]. Die abrupte postnatale Erregerexposition stellt insbesondere für VLBWI durch die Unreife ihres Immunsystems, ihrer Haut und Schleimhäute eine große immunologische Herausforderung dar [93].

### **1.3 Multiresistente Erreger**

MRE auf neonatologischen Intensivstationen spielen insbesondere in Entwicklungsländern, aber auch in medizinisch hochentwickelten Ländern eine zunehmende Rolle [63, 108, 129, 238]. Sie führen immer häufiger zu klinischen Problemen mit hoher Belastung von Patient\*innen, Angehörigen und Personal sowie zu steigenden Kosten im Gesundheitssystem [53, 65, 74, 122, 239]. Systemische Infektionen durch MRE können nicht nur die Behandlungsdauer deutlich verlängern, sondern sind auch mit einer höheren Morbidität und Letalität verbunden. Dies trifft vor allem dann zu, wenn keine wirksamen Antibiotika mehr zur Verfügung stehen oder der Einsatz einer adäquaten antiinfektiven Therapie zu spät erfolgt [122, 195, 239]. Insbesondere die weltweit beobachtete Zunahme von multiresistenten Gram-negativen Erregern (MRGN) ist besorgniserregend, da bei MRGN-Erregern, anders als bei den ebenfalls zu den MRE gezählten Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin resistenten Enterokokken (VRE), nur begrenzte Therapieoptionen bestehen. Dabei gilt der Umstand, dass die Zunahme von

MRGN-Erregern schneller voranschreitet als die Entwicklung neuer Antiinfektiva als besonders problematisch [60, 145, 239, 240].

### 1.3.1 Definition von multiresistenten Gram-negativen Erregern

MRGN-Erreger werden in deutschen Kliniken anhand der 2012 veröffentlichten MRGN-Empfehlung der KRINKO definiert [119]. Diese teilt MRGN-Erreger nicht nach bestimmten Resistenzmechanismen wie beispielsweise der Fähigkeit des Erregers zur Bildung bestimmter Enzyme oder anhand bestimmter Resistenzgene ein, sondern anhand der fehlenden *In-vitro*-Empfindlichkeit des untersuchten Erregers gegen bestimmte Antibiotikagruppen bzw. deren Leitsubstanz [118, 119, 121]. Als Ergänzung zur MRGN-Definition für die erwachsene Patientenpopulation [119] enthält die MRGN-Definition für neonatologische oder pädiatrische Patient\*innen die zusätzliche Kategorie „2MRGN-NeoPäd“ (siehe Tabelle 1 und 2) [121]. Die KRINKO führte diese zusätzliche Kategorie ein, da in der Neonatologie bzw. Pädiatrie eine empirische Therapie mit Fluorchinolonen aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht möglich ist und darüber hinaus die Bewertung von Resistenzprofilen in der NICU auch aus klinisch therapeutischer Sicht eine andere als auf den Intensivstationen für Erwachsene darstellt [121].

**Tabelle 1:** Klassifizierung von *Enterobacterales* und *Acinetobacter baumannii* auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften für neonatologische und pädiatrische Patient\*innen

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

R = Resistent oder intermediär sensibel; modifiziert nach Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2013) [121]

**Tabelle 2:** Klassifizierung von *Pseudomonas aeruginosa* auf Basis der phänotypischen Resistenzeigenschaft für neonatologische und pädiatrische Patient\*innen

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

R = Resistent oder intermediär sensibel; modifiziert nach Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2013) [121]

Viele Studien zum Vorkommen MRE bei Frühgeborenen beziehen sich auf Extended-Spectrum-Betalaktamase (ESBL)-produzierende Enterobakterien wie beispielsweise ESBL-*Klebsiella pneumoniae* oder ESBL-*E. coli* [14, 63, 122]. Diese sogenannten ESBL-Bildner sind aufgrund ihres Resistenzmechanismus resistent gegen zwei der vier Antibiotikagruppen (Penicilline und Cephalosporine) [119, 239]. Es existieren eine Vielzahl an weiteren Resistenzmechanismen, die von der Bezeichnung „ESBL“ nicht eingeschlossen werden [119]. Seit der Einführung der MRGN-Definition für neonatologische oder pädiatrische Patient\*innen werden diese in der Kategorie „2MRGN-NeoPäd“ zusammengefasst [121]. Im stationären Bereich stellen 2MRGN-NeoPäd-Isolate die für die neonatologische Patientenpopulation am häufigsten nachgewiesenen MRE dar [116, 239]. Als Äquivalent wird in der nachfolgenden Arbeit für die Kategorie „2MRGN-NeoPäd“ die Abkürzung „2MRGN“ verwendet.

### 1.3.2 Kolonisation mit multiresistenten Erregern

Die Transmission von MRE kann vertikal (Geburt, Stillen, Kontakt mit besiedelter Mutter) als auch horizontal (Übertragung auf der NICU) erfolgen. Frühgeborene, die mit MRE besiedelt sind, stellen das vornehmliche Erregerreservoir für die horizontale Übertragung auf weitere Kinder der Station dar [93, 122]. Eine Besiedlung durch MRE zeigt sich vor allem bei Frühgeborenen mit langem stationärem Aufenthalt [78, 221]. Zusätzlich zu einer langen Hospitalisierungsdauer gelten ein niedriges Gestationsalter sowie niedriges Geburtsgewicht als unabhängige Risikofaktoren für eine Besiedlung mit MRE; als

ursächlich dafür werden die mit der Betreuung von sehr unreifen Frühgeborenen verbundene Notwendigkeit der Anwendung von invasiven Maßnahmen, eine höhere Anzahl der Tage mit Antibiotikatherapie sowie ein längerer Klinikaufenthalt angesehen [63, 105, 122, 140, 161, 224]. Neben einer MRE-Kolonisation aufgrund vertikaler oder horizontaler Transmission, kann es in seltenen Fällen auch zu einer Neuentwicklung von antimikrobiellen Resistenzen bereits kolonisierender Erreger kommen [122]. Als ursächlich für die *de novo* Entwicklung von Resistenzen kann unter anderem die Ausübung eines hohen Selektionsdruckes auf die Bakterien durch die Verwendung von Breitspektrumantibiotika angesehen werden [6, 239]. Insbesondere für die Anwendung von Cephalosporinen der 3. Generation konnte ein kausaler Zusammenhang für eine Besiedlung mit MRE gezeigt werden [34, 122, 141].

Härtel *et al.* zeigten, dass die vermehrt öffentliche, medienwirksame Diskussion über Infektionsausbrüchen auf deutschen NICUs mit einer Steigerung des Carbapenem-Verbrauchs einherging [94]. Der vermehrte Einsatz dieser Reserveantibiotika kann zu einer Selektion Carbapenem-resistenter MRGN führen [27, 154, 166].

Mit welchen MRE ein intensivmedizinisch betreutes Frühgeborenes besiedelt wird, ist von dem jeweiligen NICU-spezifischem Erreger- und Resistenzspektrum abhängig [108, 122]. Mono- sowie multizentrische Surveillance-Studien verschiedener NICUs westlicher Industrienationen zeigten, dass ca. 6 % bis zu ca. 55 % aller intensivmedizinisch betreuten Neugeborenen mit mindestens einem MRGN-Erreger während des stationären Aufenthaltes besiedelt sind [10, 30, 39, 78, 140, 144]. In Deutschland wird eine kontinuierliche MRE-Surveillance im Rahmen des NEO-KISS Moduls durchgeführt; zu den erfassten MRE zählen MRSA, VRE sowie MRGN-Isolate [116, 156]. Für den aktuellen NEO-KISS Referenzzeitraum ergaben sich folgende Kolonisationsprävalenzen: 0,9 % bzw. 0,2 % aller VLBWI waren mit MRSA bzw. VRE besiedelt [116]. Kolonisierende MRGN-Erreger wurden mit insgesamt 7,7 % im Vergleich dazu häufiger nachgewiesen (6,4 % 2MRGN, 1,3 % 3MRGN, 0,1 % 4MRGN) [116].

Ist ein Kind einmal mit einem potenziell pathogenen Erreger und/oder MRE besiedelt, bleibt diese Besiedlung in der Regel während des gesamten stationären Aufenthaltes und darüber hinaus (bis zu zwei Jahre nach der Entlassung [136]) bestehen [39, 93, 121, 132]. Für Frühgeborene, die mit einem MRGN-Erreger besiedelt sind, gibt es keine gesicherte Dekolonisationsbehandlung [89, 121, 211]. Im Falle einer Kolonisation mit MRSA kann

eine Dekolonisationsbehandlung bei einem Teil der Kinder (etwa der Hälfte) gelingen [97, 121].

### **1.3.3 Sepsis durch multiresistente Erreger**

Epidemiologische Studien zum Sepsis-Vorkommen durch MRE beschränken sich auf die Betrachtung von kulturgesicherten EOS sowie LOS Fällen. Deutschlandweit zeigt sich ein insgesamt geringes Auftreten von Sepsis-Episoden mit Kulturnachweisen von MRE [74, 75, 92, 115, 122, 183]. In einer multizentrischen Kohortenstudie aus Deutschland entwickelten insgesamt 0,5 % der VLBWI eine Blutkultur gesicherte Sepsis-Episode mit Nachweis von MRE (8,4 % bzw. 3,9 % der kulturgesicherten EOS bzw. LOS-Episoden wurden durch MRE verursacht) [115]. Ähnlich niedrige Zahlen bezüglich des Auftretens kulturgesicherter LOS-Episoden, verursacht durch MRE, lassen sich aus den aktuellen NEO-KISS Referenzdaten ableiten. Demnach lag der gemeinsame Anteil von MRE an allen anderen LOS verursachenden Erregern unter 5 % [116].

Eine inadäquate Firstline-Therapie bei Vorliegen einer Sepsis durch MRE in den ersten zwei bis drei Tagen nach Symptombeginn (bzw. bis die Antibiotika-Resistenzbestimmung der initialen Blutkulturen vorliegt) gilt als schwerwiegend im Hinblick auf die mit einer MRE-Sepsis verbundenen möglichen negativen Konsequenzen: komplikationsreicher Krankheitsverlauf, verlängerter Aufenthalt auf der NICU, langfristige neurologische Entwicklungsbeeinträchtigung sowie höhere Sepsis-bedingte Mortalität [195, 210, 216].

## **1.4 Kolonisationsscreening**

### **1.4.1 Hintergründe und Ziele**

Die KRINKO empfiehlt seit 2013 deutschlandweit allen NICUs die Durchführung eines wöchentlichen mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei allen intensivmedizinisch betreuten Neugeborenen sowie die Umsetzung daraus resultierender proaktiver Hygienemaßnahmen [121]. Hintergrund dieser Empfehlung waren zum einen die Veröffentlichung von Studien, in denen eine Assoziation zwischen einer gastrointestinalen Besiedlung von Frühgeborenen mit bestimmten Gram-negativen Erregern und dem späteren Auftreten von LOS-Episoden durch die vorab kolonisierenden Erregerspezies gezeigt werden konnte [6, 44, 82, 120, 198]. Die daraus resultierende Annahme, dass eine Kolonisation eines bestimmten Erregers als Voraussetzung für eine nachfolgende systemische Infektion durch diesen anzusehen ist, dient als Grundlage für das empfohlene

Kolonisationsscreening [121]. Zum anderen habe sich ein vermehrtes Auftreten einer clusterartigen Verbreitung nosokomialer Infektionserreger auf neonatologischen Intensivstationen sowie eine zunehmende Anzahl von Infektionsausbrüchen beobachten lassen [120, 121, 140]. Einige dieser mitunter verheerenden Infektionsausbrüche ereigneten sich auf deutschen NICUs und fanden breiten Einzug in die öffentlichen Medien [19, 70, 80, 95, 217].

Die KRINKO verfolgt mit der Einführung des mikrobiellen Routinescreenings in Kombination mit daraus resultierenden präventiven Hygienemaßnahmen zwei übergeordnete Ziele:

1. Individualmedizinisch: Besteht bei einem Neugeborenen der Verdacht auf eine systemische Infektion sollten die vorliegenden Ergebnisse des Screenings als Ausdruck der Kolonisation des Kindes bei der Entscheidung über die Auswahl der empirischen antiinfektiven Therapie berücksichtigt werden, sodass ohne Zeitverzug eine adäquat wirksame Erstlinientherapie eingeleitet werden kann.
2. Infektionspräventiv: Frühzeitiges Erkennen und Unterbinden von eventuellen Transmissionsketten oder Ausbruchsgeschehen durch MRE und Erregern mit besonders hohem epidemischem Potenzial durch erweiterte Hygienemaßnahmen [121, 122].

#### **1.4.2 Ablauf des mikrobiologischen Screenings**

Zum Nachweis kolonisierender, potenziell pathogener Infektionserreger möglichst noch vor dem Auftreten einer systemischen Infektion empfiehlt die KRINKO ein routinemäßiges Kolonisationsscreening (unabhängig von Infektions- sowie Ausbruchsverdacht) einmal pro Woche. Neben bakteriellen Isolaten mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen sollten gemäß KRINKO-Empfehlung auch alle anderen schnell wachsenden Erreger Teil des wöchentlichen Kolonisationsscreenings sein. Die KRINKO verweist auf eine Auswahl besonders relevanter Infektionserreger und teilt diese sogenannten KRINKO-Erreger in drei Gruppen ein (siehe Tabelle 3) [121, 122].

**Tabelle 3:** Erregereinteilung nach KRINKO-Gruppen [121]

| <b>Gruppe I</b>   | <b>Gruppe II</b>  | <b>Gruppe III</b>  |
|---|---|--|
| Bakterielle Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen   | Bakterielle Spezies, um die das Screening ggf. nach interner Absprache mit dem Krankenhaushygieniker und der Mikrobiologie erweitert werden sollte, sobald es bei einem Patienten zu einer invasiven Infektion durch ein solches Isolat gekommen ist. | Bakterielle Spezies mit besonderer Pathogenität, mit besonders hohem Risiko von nosokomialen Infektionsausbrüchen oder mit Konsequenzen für die antibiotische Therapie |
| 2MRGN, 3MRGN oder 4MRGN   | <i>Acinetobacter</i> spp. (ohne MRGN-Eigenschaften)   | <i>Serratia</i> spp.   |
| MRSA  | <i>Klebsiella</i> spp. (ohne MRGN-Eigenschaften)  | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  |
| VRE   | MSSA  | <i>Enterobacter</i> spp.   |
| Beispielhafte Zusammenstellung von besonders relevanten Erregern des Kolonisations screenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen durch die KRINKO<br>Die KRINKO weist darauf hin, dass die Liste der Erreger ggf. in Abhängigkeit von der lokalen Epidemiologie ergänzt und aktualisiert werden sollte: Erweiterung der Gruppe I um VRE<br>2MRGN, 3MRGN bzw. 4MRGN = multiresistente(r) Gram-negative(r) Erreger gegenüber 2/4, 3/4 bzw. 4/4 Antibiotikaklassen, MRSA = Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> , VRE = Vancomycin resistente Enterokokken, MSSA = Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i> , spp. = spezies |   |  |

Da die meisten der KRINKO-Erreger hauptsächlich den Gastrointestinaltrakt sowie seltener zusätzlich oder ausschließlich die Schleimhaut der oberen Atemwege besiedeln, empfiehlt die KRINKO folgendes Untersuchungsprogramm: Analabstrich (etwas Stuhl am Tupfer; bestimmte *Enterobacterales*, MRGN), einen Rachenabstrich (bestimmte *Enterobacterales*, MRGN, MSSA, MRSA) und einen Abstrich der Nasenvorhöfe (MSSA, MRSA) [120, 121]. Darüber hinaus sollten bei Frühgeborenen mit einem komplizierten klinischen Verlauf weitere Materialien wie beispielsweise Wundabstriche oder Trachealsekret (bei intubierten Patient\*innen) für das Screening verwendet werden. Das wöchentliche Intervall der Probenentnahme im Rahmen des Screenings wird empfohlen, um neu aufgetretene Kolonisationen sowie das eventuelle Hinzukommen neuer Resistenzen bei einem bereits kolonisierenden bakteriellen Isolat zeitnah zu erkennen [121].

### 1.4.3 Nutzen

Die wissenschaftliche Evidenz für den infektionspräventiven Nutzen eines generellen Kolonisationscreening außerhalb von nosokomialen Ausbruchsgeschehen ist bis heute nur eingeschränkt gegeben [67, 180]. Aufgrund dessen und in Anbetracht des damit verbundenen hohen Verbrauches an Ressourcen [7, 65, 180, 237] wird in anderen

europäischen Ländern und in den USA keine Empfehlung für ein solches Routinescreening durch die dort zuständigen neonatologischen Fachgesellschaften bzw. Gremien ausgesprochen [65, 67, 180].

Ob eine Besiedlung mit einem bestimmten Erreger das Risiko für eine nachfolgende Infektion durch diesen erhöht und inwiefern ein routinemäßig durchgeführtes Kolonisationscreening das Auftreten einer systemischen Infektion vorhersagen kann, wird in Expertenkreisen und in der Literatur diskutiert [53, 65, 162, 173, 189, 195]. In einigen Studien konnte eine Assoziation zwischen dem Nachweis einer gastrointestinalen Kolonisation mit potenziellen Infektionserregern anhand regelmäßig durchgeführter Screening-Untersuchungen von Rachen- und Analabstrichen und dem Auftreten einer Blutstrominfektion durch die vorab kolonisierenden Pathogene gezeigt werden [6, 36, 44, 82, 198]. Wird im Kolonisationscreening ein potenzieller Infektionserreger nachgewiesen, kann es zu einer nachfolgenden Infektion durch diesen kommen, jedoch lassen sich keine genaueren Aussagen darüber treffen, mit welcher Wahrscheinlichkeit dies geschieht. Die Vorhersagbarkeit in Bezug auf das Auftreten einer LOS durch ein solches Routinescreening fiel in mehreren Studien, unter anderem aus Deutschland, nur sehr gering aus [87, 132, 162, 189, 222]. Es zeigte sich, dass die Mehrheit der VLBWI mit positiven Screening-Ergebnissen keine systemische Infektion durch die kolonisierenden Erreger entwickelten [6, 42, 51, 87, 180, 222]. Systemische Infektionen durch andere Erreger, die nicht Teil des wöchentlichen Kolonisationscreenings sind (z.B. KNS), überwiegen bei weitem [180, 189]. Eine Metaanalyse internationaler Studienergebnisse ergab, dass von den mit Gram-negativen Erregern kolonisierten Neugeborenen 7,9 % eine systemische Infektion durch die gleiche Erregerspezies entwickelten [65]. Bei fehlendem Nachweis einer Kolonisation durch MRE oder anderen Gram-negativen Infektionserregern besteht ein äußerst niedriges Risiko für das Kind, eine systemische Infektion durch ein solches Pathogen zu entwickeln [162, 180, 222].

Einige mono- als auch multizentrische Untersuchungen folgten dem Aufruf der KRINKO zur wissenschaftlichen Evaluation des Kolonisationscreenings und den daraus resultierenden Hygienemaßnahmen [10, 30, 87, 88, 92, 122, 132, 133, 183, 184]. Die Korrelation zwischen den im Screening detektierten kolonisierenden Erregern und jenen, die in der Blutkultur bei Vorliegen einer LOS nachgewiesen wurden, erwies sich als schwach [10, 87, 132]. Trotz dessen waren die Autoren der verschiedenen unabhängigen Studien sich einig, dass der Informationsgewinn durch das Kolonisationscreening für die

Therapieauswahl und das krankenhaushygienische Management von Vorteil sei [10, 87, 132]. In einer Untersuchung an der NICU des Universitätsklinikums Ulm konnte durch das wöchentliche mikrobielle Routinescreening das lokale kolonisierende Erregerspektrum charakterisiert und durch gezielte intensivierete Hygienemaßnahmen eine Reduktion von hohen Kolonisationsraten bestimmter Erreger (unter anderem *Klebsiella* spp. [KRINKO II] sowie *Enterobacter* spp. [KRINKO III]) erreicht werden [132]. Seit der Einführung des Kolonisationscreenings im Jahr 2013 ließ sich in einer deutschlandweiten, multizentrischen Kohortenstudie im Rahmen des GNN eine Abnahme der allgemeinen Sepsis-Inzidenz bei sehr kleinen Frühgeborenen (Geburtsgewicht < 1000 g) feststellen; die Inzidenz der kulturgesicherten Sepsis-Episoden verursacht durch Gram-negative als auch KRINKO I-, KRINKO II sowie KRINKO III-Erreger blieb dabei jedoch konstant [92]. Auch bezüglich der Sepsis-assoziierten sowie pathogen-spezifischen Mortalität ließ sich keine Veränderung durch die Einführung des Kolonisationscreenings erkennen [92].

### **1.5 Vertikale Erregertransmission**

Die Möglichkeit der vertikalen Erregertransmission von der Mutter auf das Kind und dessen nachfolgende Kolonisation, die wiederum mit dem Auftreten einer EOS assoziiert ist, wurde anhand vieler Studien gut belegt [37, 122, 188, 208]. Die meisten Studien beschränken sich dabei auf die Betrachtung des vertikalen Transfers einzelner Erreger wie GBS, MSSA, *E. coli* oder MRE [31, 37, 68, 77, 188]. Die Datenlage zum pränatalen mütterlichen Erregerspektrum sowie zur vertikalen Transmissionsrate der maternalen Erreger auf VLBWI ist begrenzt. In einer Studie aus Holland ließen sich in zervikovaginalen Abstrichproben von Müttern Frühgeborener mit einem Gestationsalter < 32. SSW in absteigender Häufigkeit vor allem *Enterobacterales*, *Ureaplasma* spp., GBS, Enterokokken, KNS, MSSA sowie *Streptococcus anginosus* (Viridans-Streptokokken) nachweisen [220]. Die überwiegende Mehrheit der Studien beschäftigt sich mit dem maternalen Vorkommen und der vertikalen Transmission von ESBL-bildenden *Enterobacterales* z.B. ESBL-*E.coli* oder ESBL-*Klebsiella pneumoniae*, da diese zu den häufigsten vertikal übertragenen MRE zählen [43, 49, 188, 226]. Die Prävalenz einer ESBL-Kolonisation bei Müttern von Frühgeborenen variiert in Abhängigkeit von Region und Nation: 2,9 % (Norwegen) [176] – 21,4 % (Israel) [43]. In einer monozentrischen Studie an einer deutschen NICU zeigte sich ein positiver ESBL-Kolonisationsstatus bei 11,1 % der Mütter und wurde als wichtigster unabhängiger Risikofaktor für eine postnatale ESBL-Kolonisation bei VLBWI identifiziert [49]. Jeder ESBL-produzierende Gram-negative Erreger ist aufgrund des Vorliegens entsprechender

Resistenzen mindestens als 2MRGN-Erreger einzustufen [121]. Da eine MRGN-besiedelte Mutter nicht selten ein „Erregerreservoir“ für eine nachfolgende rasche postnatale MRGN-Kolonisation des Neugeborenen zu sein scheint, unterstreichen mehrere Autoren die Relevanz der Durchführung eines mikrobiellen Routinescreenings auf MRGN-Erreger bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt [43, 48, 49, 176, 226].

Die KRINKO empfiehlt seit 2013, das allgemein für alle Schwangeren empfohlene Screening auf GBS um eine Untersuchung auf MRSA sowie MRGN-Erreger (z.B. mittels Nasen- oder Rachenabstrich und Vaginalabstrich) zu erweitern [17, 121, 122]. So könne durch die frühzeitige Kenntnis einer mütterlichen Besiedlung mit einem multiresistenten bakteriellen Isolat pränatal im Falle eines Infektionsverdachtes bei der schwangeren Mutter als auch postnatal bei Infektionsverdacht des Neugeborenen im Hinblick auf die Möglichkeit einer stattgefundenen vertikalen Transmission eine adäquate antiinfektive Firstline-Therapie eingeleitet werden [121]. Während das durch die KRINKO empfohlene Kolonisationscreening bei intensivmedizinisch betreuten Neugeborenen lückenlos umgesetzt wird [133], haben viele Perinatalzentren die Empfehlung zum mütterlichen Erregerscreening nicht in den klinikinternen Standard implementiert [46].

Studien, in denen gezeigt wird, wie häufig Mütter von VLBWI neben MRE mit anderen KRINKO-Erregern zervikovaginal kolonisiert sind und inwiefern ein vertikaler Transfer dieser klinisch besonders relevanten Erreger in Bezug auf Kolonisation und Infektion der betroffenen Kinder eine Rolle spielt, sind bisher nicht vorhanden. Viele der KRINKO-Erreger gelten aufgrund intrinsischer Resistenzen gegen Ampicillin (einer der beiden bei Verdacht auf EOS standardmäßig verwendeten Wirkstoffe der empirischen Kombinationstherapie [Ampicillin plus Gentamicin] [134]) gerade im Hinblick auf die Behandlung einer EOS als problematisch [45, 167, 199, 233].

## 1.6 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Prävalenz von Erregern mit besonderer klinischer Relevanz bei einer VLBWI-Kohorte und deren Müttern an einem Perinatalzentrum Level 1 zu charakterisieren. Der Fokus liegt dabei auf einer individualmedizinischen Auswertungsstrategie im Hinblick auf vertikale Erregertransmission, postnataler Kolonisationsdynamik sowie dem Auftreten systemischer Infektionen (EOS, LOS sowie NEK). Grundlage für die folgenden Fragestellungen ist zum einen die weiterhin eingeschränkte Datenlage zum prä- sowie perinatalen Vorkommen von KRINKO-Erregern bei Müttern von VLBWI sowie deren vertikale Transmissionsrate. Zum anderen gibt es bisher keine vergleichbaren Studien, die die postnatale Dynamik der Besiedlung durch die verschiedenen KRINKO-Erreger mit Betrachtung des gesamten NICU-Aufenthaltes von VLBWI untersuchen. Auch die Studienlage zum Auftreten von systemischen Infektionen durch vorab im Kolonisationsscreening detektierte Erreger ist weiterhin limitiert. Eine entsprechende Bestandsaufnahme wäre wichtig, um einen Ausgangspunkt für Interventionsstudien zu haben. Durch die Untersuchung der folgenden Fragestellungen folgt die vorliegende Arbeit darüber hinaus dem Aufruf der KRINKO zur wissenschaftlichen Evaluation des Kolonisationsscreenings [122]. Folgende Fragestellungen sollen beantwortet werden:

- Wie viele der Mütter von VLBWI sind mit Screening-relevanten Erregern besiedelt und übertragen diese auf ihre Kinder?
- Gibt es Unterschiede in der Besiedlung von VLBWI mit und ohne EOS?
- Zu welchem Zeitpunkt werden VLBWI mit Zielerregern des Kolonisationsscreenings besiedelt?
- Wie viele VLBWI erkranken an einer nosokomialen Infektion, die durch im Kolonisationsscreening identifizierte Erreger verursacht wird?
- Wie ist der Besiedlungsstatus von VLBWI, die im Verlauf eine NEK entwickeln?
- Zeigt sich eine Assoziation zwischen einer frühen Antibiotikaexposition und dem Auftreten Screening-relevanter Erreger?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Kohorte**

Die untersuchte Kohorte umfasste alle Frühgeborenen ( $\leq 36+6$  SSW) mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g, welche im Zeitraum vom 1. Januar 2013 bis 31. Dezember 2017 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck, im dortigen Level 1 Perinatalzentrum geboren wurden und sich anschließend auf der neonatologischen Intensivstation in Behandlung befanden. Ausgeschlossen wurden Kinder mit syndromalen Erkrankungen sowie Kinder mit schweren Fehlbildungen. Dabei galten folgende Fehlbildungen als Ausschlusskriterium: Gastroschisis, Omphalozele, Ösophagusatresie, Meningomyelozele, Hydrops fetalis, operationspflichtige Nierenagenesie, Urethralklappen, Duodenalstenose oder -atresie, Analatresie und Zwerchfellhernie. Neugeborene, bei denen eine Verlegung aus einem anderen Krankenhaus auf die NICU des UKSH Lübeck stattfand oder die im Verlauf in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

### **2.2 Methodik der Datenerhebung**

Alle für die folgende Arbeit relevanten patientenbezogenen Daten wurden über das digitale Klinikprogramm des UKSH Lübeck (ORBIS®, Anbieter: Agfa HealthCare, Konrad-Zuse-Platz 1-3, 53227 Bonn) sowie archivierte Patientenakten (in Papierform) gewonnen. Es erfolgte die Erhebung einheitlich definierter klinischer und therapeutischer Parameter für alle VLBWI, die seit dem 01. Januar 2013 am UKSH Lübeck geboren und auf die dortige NICU aufgenommen wurden. Es wurde der gesamte stationäre NICU-Aufenthalt bis zur Entlassung in die Häuslichkeit oder bis zur Verlegung auf eine periphere Station der Kinderklinik Lübeck erfasst. Die Speicherung der Patientendaten erfolgte anonymisiert in Form einer Excel Tabelle. Die Identifizierung der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte erfolgte anhand des klinikinternen Geburtenbuchs.

Das Studienkonzept dieser retrospektiven, anonymisierten Datenauswertung wurde der Ethik-Kommission Lübeck nachträglich vorgelegt (Aktenzeichen 2024-539). Diese äußerte keine Bedenken gegen die Studie.

## **2.3 Mikrobiologische Variablen**

### **2.3.1 Kindliches Erregerspektrum**

Die NICU des UKSH Lübeck hatte bereits vor Einführung des wöchentlichen Kolonisationscreenings durch die KRINKO ein routinemäßiges Abstrichscreening, dessen Durchführung sich weitestgehend mit den praktischen Umsetzungsempfehlungen des Kolonisationscreenings der KRINKO deckte [121], in die internen Handlungsabläufe implementiert:

Bei allen Neugeborenen erfolgte bei Aufnahme auf die NICU die Abstrichentnahme von Rachen, Anus und Ohr (äußerer Gehörgang). Alle VLBWI (Geburtsgewicht < 1500 g) erhielten darüber hinaus ein wöchentliches Kolonisationscreening. Die dabei entnommenen Abstrichproben umfassten folgende Materialien: Rachen, Analkanal (mit etwas Stuhl am Tupfer) sowie Ohr. Zusätzlich zu den genannten Materialien wurde bei Kindern mit kompliziertem stationärem Verlauf die Probenentnahme um weitere Lokalisationen (Wundabstriche sowie Trachealsekret bei intubierten Patient\*innen) ergänzt. Ein routinemäßiges MRSA-Screening anhand von Abstrichen des Nasenvorhofs wurde nicht durchgeführt. Die Routineuntersuchungen erfolgten unabhängig davon, ob ein Infektionsverdacht bei dem betreffenden Neugeborenen vorlag oder nicht; die Proben wurden nach Abnahme als „Screening-Material“ gekennzeichnet. Neben den genannten Screening-Materialien erfolgte die Entnahme weiterer nicht invasiver, klinischer Untersuchungsproben (bei Infektionsverdacht indiziert). Zu diesen gehörten Haut-, Nabel-, Bindehautabstriche sowie Mekonium- und Stuhlproben. Außerdem wurden je nach Indikation invasive Proben (Blut, Liquor, Katheterurin, ZVK-Spitze) entnommen und zur mikrobiologischen Diagnostik eingeschickt.

Die Gewinnung und Weiterverarbeitung des gesamten genannten Materials erfolgte nach den hierfür gültigen Leitlinien und Standards. Die mikrobiologische Diagnostik und Resistenztestung des entnommenen Materials erfolgte im Labor der Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie des UKSH Lübeck.

Um das Erregerspektrum der vorliegenden Kohorte detailliert und vollständig zu erfassen, wurden bei der Datenerhebung zum einen die Ergebnisse des wöchentlichen Kolonisationscreenings berücksichtigt. Zum anderen wurden zusätzlich alle weiteren mikrobiologischen und klinischen Untersuchungsbefunde für den gesamten stationären

Aufenthalt jedes VLBWI erhoben. Die mikrobiologischen Befunde stammen aus den intern elektronisch archivierten, schriftlichen Befundmitteilungen aus dem Labor der Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie des UKSH Lübeck. In den mikrobiologischen Befundmitteilungen wurden neben der Erregerspezies auch das Resistenzprofil des jeweiligen Erregers angegeben. Die Klassifizierung des Resistenzprofils Gram-negativer Erreger erfolgte im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik anhand der MRGN-Definition für neonatologische und pädiatrische Patient\*innen gemäß KRINKO (siehe Tabelle 1 und 2) [121].

Bei der Erfassung des kindlichen Erregerspektrums wurden alle bakteriellen Erregerspezies sowie Pilze berücksichtigt. Zusätzlich erfolgte die Erhebung des MRGN-Status, spezieller resistenter Erreger (MRSA, VRE) sowie des ESBL-Resistenzmechanismus (aus mikrobiologischem Befundbericht entnommen). Es wurde dokumentiert, zu welchem Zeitpunkt die jeweilige Erregerspezies initial nachgewiesen wurde (Lebenstag Erstnachweis). Dieser Zeitpunkt entsprach dem Lebenstag, an dem die jeweilige Abstrichentnahme erfolgte (aus mikrobiologischem Befundbericht entnommen). Außerdem wurde erfasst, in welchem Probenmaterial die jeweilige Erregerspezies nachweisbar war (aus mikrobiologischem Befundbericht entnommen). Der wiederholte Nachweis einer bereits isolierten Erregerspezies im selben Probenmaterial wurde nicht erfasst. Erfolgte der Nachweis des Erregers im Verlauf zusätzlich in einem anderem Probenmaterial, wurde dies dementsprechend dokumentiert.

### **2.3.2 Mütterliches Erregerspektrum**

Zur Ermittlung der Häufigkeit vertikaler Erregertransmission wurden die Ergebnisse von maternalen, mikrobiologischen Abstrichuntersuchungen erfasst. Dazu wurden die Mütter der untersuchten Kohorte von Frühgeborenen anhand der elektronisch archivierten Arztbriefe der Kinder identifiziert. Anschließend erfolgte die Erfassung der mikrobiologischen Abstrichuntersuchungen anhand ebenfalls elektronisch archivierter Befundmitteilungen der Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie an die gynäkologische Abteilung des UKSH Lübeck. Es wurden alle Abstrichuntersuchungen berücksichtigt, die innerhalb von vier Wochen vor der Geburt während des stationären Aufenthaltes der Mutter in der Klinik für Gynäkologie des UKSH Lübeck sowie unmittelbar bei der Geburt durchgeführt wurden. Folgende Abstrichmaterialien wurden prä- bzw. perinatal entnommen: Vagina, Cervix sowie Uterus. Die Abstriche wurden bei schwangeren Frauen

bei Vorliegen folgender Indikationen entnommen: Früher vorzeitiger Blasensprung (Blasensprung vor der vollendeten 37. SSW), vorzeitige Wehentätigkeit, Cervixinsuffizienz sowie Verdacht auf eine intrauterine Infektion und/oder Inflammation („Triple I“, früher Amnioninfektionssyndrom).

Analog zu den kindlichen mikrobiologischen Daten erfolgte für die Mütter ebenfalls die Erfassung aller bakteriellen Isolate mit deren Erregerspezifizierung. Die in den mütterlichen Abstrichen nachgewiesenen MRGN-Erreger wurden anhand der MRGN-Definition für die erwachsene Patientenpopulation gemäß KRINKO im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik klassifiziert [119]. Bei Vorliegen eines 3MRGN- oder 4MRGN-Erregers erfolgte die Testung auf eine mögliche ESBL-Bildungsfunktion. Der Nachweis von ESBL wurde zusätzlich zum MRGN-Status im mikrobiologischen Befundbericht ausgewiesen und dementsprechend erfasst. Neben bakteriellen Isolaten wurde bei der Erhebung der Nachweis von Pilzen berücksichtigt. Zudem erfolgte die Dokumentation darüber, in welchem Probenmaterial die jeweiligen Erreger nachgewiesen wurden. Die Speicherung der maternalen Daten erfolgte in anonymisierter Form in bereits genannten Exceltabellen, in denen auch die kindlichen Daten erfasst wurden.

### **2.3.3 Vertikale Erregertransmission**

In den nachfolgenden Auswertungen wurde von einer positiven vertikalen Erregertransmission von der Mutter auf das Kind ausgegangen, falls die in mütterlichen Abstrichmaterialien nachgewiesene Erregerspezies mit der in kindlichen Abstrichproben nachgewiesenen Erregerspezies übereinstimmte. Für die Kinder wurden alle mikrobiologisch untersuchten Materialien berücksichtigt, die innerhalb der ersten zwei Lebenswochen entnommen wurden.

## **2.4 Klinische Variablen**

### **2.4.1 Sepsis**

Die Erfassung der Sepsis-Daten erfolgte anhand von archivierten Patientenakten bzw. Fieberkurven (in Papierform), sowie elektronisch archivierter Laborparameter und Arztbriefen. Dabei wurde für jedes Kind dokumentiert, an welchem Lebenstag die jeweilige Sepsis-Episode begann und ob es sich um eine Blutkultur-positive oder klinische Sepsis handelte.

Klinische Sepsis, Blutkultur-positive Sepsis sowie KNS-Sepsis wurden in Anlehnung an die NEO-KISS-Kriterien (siehe Anhang) definiert [156].

Eine kulturnegative bzw. kulturgesicherte EOS wurde definiert als klinische bzw. Blutkultur-positive Sepsis, die innerhalb der ersten 72 Lebensstunden auftrat. Bei Auftreten einer klinischen bzw. Blutkultur-positiven Sepsis nach 72 Lebensstunden galt diese als kulturnegative bzw. kulturgesicherte LOS.

#### **2.4.2 Nekrotisierende Enterokolitis**

Die Daten zur NEK wurden aus den elektronisch archivierten Arztbriefen entnommen. Bei der Erfassung wurde unterschieden, ob es sich um eine NEK mit oder ohne OP-Indikation handelte. Die Ergebnisse der intraoperativ durchgeführten Abstriche (Peritonealabstriche) wurden aus den mikrobiologischen Befundmitteilungen entnommen.

Die Diagnosestellung der NEK erfolgte anhand der NEO-KISS-Kriterien (siehe Anhang) [156].

#### **2.4.3 Antibiotikatherapie**

Die Daten bezüglich der Antibiotikatherapie wurden anhand elektronisch archivierter Arztbriefe sowie Patientenakten (in Papierform) erhoben. Für jeden Therapiezyklus wurde erfasst, welcher Wirkstoff ab welchem Lebenstag verabreicht wurde und an welchem Lebenstag die Gabe des jeweiligen Zyklus beendet wurde. Jeder Tag, an dem die Gabe mindestens eines Antibiotikums stattfand, galt als voller Therapietag. Tage, an denen die Gabe mehrerer antibiotischer Wirkstoffe parallel als Kombinationstherapie erfolgte, wurden als einzelner Therapietag gezählt.

Als initiale Antibiotikatherapie galt der Therapiezyklus ab dem ersten Lebenstag. Die initiale Antibiotikatherapie galt als prolongiert, wenn sie länger als sieben Lebenstage erfolgte.

Die mütterlichen Antibiotikadaten wurden aus den elektronisch archivierten Arztbriefen der Kinder entnommen und mit den Angaben zur antibiotischen Therapie aus den mikrobiologischen Befundmitteilungen der mütterlichen Abstrichproben abgeglichen. Es wurde erfasst, ob die Mutter eine antibiotische Therapie innerhalb von vier Wochen vor Geburt erhielt (antenatale Antibiotikatherapie) und um welchen antibiotischen Wirkstoff es sich handelte.

## 2.5 Statistische Methoden

Die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0 und 28.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Für die Abbildungen wurde das Programm Excel, Version 2019 (Microsoft Corp., One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-7329, USA) verwendet.

Die klinischen Charakteristika wurden anhand von Mittelwert, Standardabweichung (SD) bzw. Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben, wenn eine Intervall- oder Verhältnisskalierung vorlag. Im Falle einer Nominalskalierung erfolgten die Angaben mit Anzahl der Kinder (n) und Prozent der Kohorte. Für die statistischen Vergleiche wurden der Chi-Quadrat bzw. der Fisher's exact Test bei Vorliegen von kategorialen Variablen angewendet. Für den statistischen Vergleich kontinuierlicher Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Als signifikant wurden ausschließlich p-Werte  $< 0,05$  gewertet.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Kohortenzahlen: Ein- und Ausschlüsse**

Die Daten für die vorliegende Auswertung bezogen sich auf VLBWI < 1500 g, die zwischen dem 1. Januar 2013 und dem 31. Dezember 2017 am UKSH Lübeck geboren wurden und für die keines der Ausschlusskriterien vorlag. Es konnten n = 320 Kinder in die Kohorte eingeschlossen werden.

Ausgeschlossen wurden n = 23 VLBWI aus folgenden Gründen: n = 8 Kinder wurden an einem anderen Krankenhaus geboren und anschließend an das UKSH Lübeck verlegt; n = 1 Kind wurde in die NICU eines anderen Krankenhauses verlegt; bei n = 7 Kindern lag eine syndromale Erkrankung vor; bei weiteren n = 7 Kindern wurde eine schwere Fehlbildung festgestellt.

Die klinischen Charakteristika der Kohorte sind in Tabelle 4 aufgeführt und die Angaben zu Komplikationen und Mortalität in Tabelle 5.

**Tabelle 4:** Klinische Charakteristika der Kohorte

| Klinische Charakteristika der Kohorte   |  | Kohorte<br>n = 320 |
|---|--|--------------------|
| Geschlecht  | Weiblich ♀   | 160 (50,0 %)       |
| Mehrlinge   |  | 114 (35,6)         |
| Gestationsalter in Wochen   |  | 28,5 (4,1)         |
| Geburtsgewicht in g   |  | 1091 (564)         |
| Klassen Geburtsgewicht  | < 500 g  | 12 (3,8)           |
|   | 500 - 999 g  | 135 (42,2)         |
|   | 1000 – 1499 g  | 173 (54,1)         |
| Geburtsmodus  | Spontan  | 20 (6,3)           |
|   | Sectio, elektiv  | 257 (80,3)         |
|   | Notsectio  | 43 (13,4)          |
| Ursache der Frühgeburtlichkeit  | Unhemmbare Wehentätigkeit/<br>Vorzeitiger Blasensprung | 194 (43,3)         |
|   | Gestose  | 39 (8,7)           |
|   | Pathologischer Doppler/CTG                             | 112 (25,0)         |
|   | Plazentaablösung                                       | 4 (1,3)            |
|   | Intrauterine Wachstumsretardierung                     | 63 (19,7)          |
| AIS   | Verdacht auf AIS                                       | 105 (32,8)         |
|   | Hochgradiger Verdacht auf AIS                          | 39 (12,2)          |
| Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen   |  | 63 (41)            |
| Anteil der Tage mit antibiotischer Therapie pro Dauer stationärer Aufenthalt in Prozent (n = 302) |  | 13,1 (14,9)        |
| Probiotika (n = 243)  |  | 174 (54,4)         |
| Gewichtszunahme pro Tag in g (n = 287)  |  | 24,9 (5,5)         |

Die Daten sind in Anzahl und Prozent der Kinder n (%) angegeben. Die Daten zum Gestationsalter, Geburtsgewicht, Dauer des stationären Aufenthaltes, Prozentanteil der Tage mit antibiotischer Therapie pro Dauer stationärer Aufenthalt sowie Gewichtszunahme pro Tag sind als Median (IQR) angegeben. Für die Ursache der Frühgeburtlichkeit war eine Mehrfachnennung möglich.  
g = Gramm, CTG = Kardiotokografie, AIS = Amnioninfektionssyndrom.

**Tabelle 5:** Komplikationen und Mortalität

|   |                       | Kohorte<br>n = 320 |
|---|-----------------------|--------------------|
| Sepsis                                      | Klinisch              | 82 (25,6)          |
|   | Blutkultur positiv    | 40 (12,5)          |
| Early-Onset-Sepsis (EOS)                    | Klinisch              | 53 (16,3)          |
|   | Blutkultur positiv    | 4 (1,3)            |
| Late-Onset-Sepsis (LOS)                     | Klinisch              | 54 (74,4)          |
|   | Blutkultur positiv    | 37 (25,6)          |
| Nekrotisierende Enterokolitis (NEK)         | Konservative Therapie | 4 (1,3)            |
|   | Operative Therapie    | 7 (2,2)            |
| Fokal intestinale Perforation (FIP)         |                       | 11 (3,4)           |
| Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)         |                       | 44 (13,8)          |
| Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)<br>Grad | Grad I                | 16 (5,0)           |
|   | Grad II               | 13 (4,1)           |
|   | Grad III              | 7 (2,2)            |
|   | Grad IV               | 8 (2,5)            |
| Tod, stationär                              |                       | 17 (5,3)           |
|   | Sepsis-bedingt        | 7 (2,2)            |
|   | EOS-bedingt           | 3 (0,9)            |
|   | LOS-bedingt           | 4 (1,3)            |

Die Daten sind in Anzahl n und Prozent (%) angegeben.  
Angaben zu Sepsis, EOS, LOS: Anzahl von Kindern mit mindestens einer Episode (insgesamt n = 185 Sepsis-Episoden, davon n = 57 EOS sowie n = 128 LOS-Episoden)

### 3.2 Mütterliches Erregerspektrum

Im Folgenden wird das mütterliche Erregerspektrum anhand von Abstrichuntersuchungen mit Material aus Vagina, Cervix und/oder Uterus betrachtet. Berücksichtigt wurden alle mikrobiologischen Befundergebnisse von Abstrichuntersuchungen, die innerhalb von vier Wochen vor sowie während der Geburt durchgeführt wurden.

Bei n = 183 Müttern der 320 VLBWI (57,2 %) wurden im genannten Zeitraum Abstrichuntersuchungen durchgeführt. Dabei wurden n = 302 Abstrichproben entnommen (n = 150 Vaginal-, n = 135 Cervix- sowie n = 35 Uterusabstriche). Einhundertneunundzwanzig Mütter (70,5 %) wiesen positive Ergebnisse mit mindestens einer Erregerspezies in den Abstrichproben auf. Es ließen sich insgesamt n = 241 Erreger isolieren (s. Tabelle 6). Bei insgesamt n = 32 Frauen (17,5 %) wurden KRINKO-Erreger (n = 37) nachgewiesen. Fünf Frauen wiesen eine Kolonisation mit mehreren KRINKO-

Erregern auf. Bei n = 2 Frauen (1,1 %) wurde jeweils ein MRE (KRINKO I) nachgewiesen: In beiden Fällen handelte es sich um ESBL-produzierende 3MRGN-Erreger (*Klebsiella pneumoniae* sowie *E. coli*). 22 Frauen (12,0 %) waren mit mindestens einem KRINKO II-Erreger (n = 23) und n = 10 Frauen (5,5 %) mit KRINKO III-Erregern (n = 12) besiedelt. Der größte Anteil des mütterlichen Erregerspektrum wurde mit 55,2 % (133/241) durch Gram-negative Vertreter gebildet. Bei 32,4 % der nachgewiesenen Erreger (78/241) handelte es sich um Gram-positive Isolate und bei 12,4 % um Pilze (30/241).

Es zeigte sich, dass Neugeborene von Müttern mit positiven prä- bzw. perinatalen Abstrichuntersuchungen signifikant häufiger unmittelbar nach Geburt besiedelt waren als Kinder von Müttern ohne Erregernachweis (28,9 % vs. 5,6 %, p-Wert < 0,001). Zudem entwickelten VLBWI von besiedelten Müttern häufiger eine klinische oder kulturgesicherte EOS als VLBWI mit negativem mütterlichen Kolonisationsstatus (26,8 % vs. 11,2 %, p-Wert = 0,037).

### 3.3 Vertikale Übertragung

Die folgende Auswertung beleuchtet, wie viele der besiedelten Mütter die Erreger auf ihre Kinder übertrugen bzw. wie viele VLBWI eine Kolonisation durch vertikal übertragene Erreger aufwiesen. Als vertikal übertragen galten alle übereinstimmenden Erregerspezies, die bei der Mutter sowie dem entsprechenden Kind nachweisbar waren. Für die Mütter wurden alle Ergebnisse der Vaginal- bzw. Cervixabstriche der letzten vier Wochen vor Geburt sowie intrapartal entnommene Uterusabstriche berücksichtigt; für die Kinder die Ergebnisse aller innerhalb der ersten zwei Lebenswochen entnommenen, mikrobiologisch untersuchten Materialien.

Für n = 182 Fälle lagen sowohl mütterliche als auch kindliche mikrobiologisch untersuchte Materialproben vor. Bei n = 32 Mutter-Kind-Paaren (32/182; 17,6 %) ließ sich eine vertikale Transmission der mütterlichen Erreger nachvollziehen. Bei 81,3 % dieser Paare (28/32) erfolgte die Entbindung via Sectio. Es wurden insgesamt n = 34 Erregerspezies übertragen (s. Tabelle 6). Der mediane Lebenstag an dem die vertikal übertragenen Erreger bei den Kindern initial nachgewiesen wurden, war der erste Lebenstag (IQR 1; Minimum 1. Lebenstag – Maximum 14. Lebenstag).

Bei 2,7 % aller Mutter-Kind-Paare (5/182) wurden KRINKO-Erreger übertragen: In einem Fall (0,5 %) erfolgte die Übertragung eines ESBL-produzierenden MRGN-*Klebsiella*

*pneumoniae* (KRINKO I). Ein weiteres Kind (0,5 %) erhielt einen mütterlichen MSSA (KRINKO II). Drei VLBWI (1,6 %) waren mit mütterlichen KRINKO III-Erregern besiedelt: n = 2 *Enterobacter cloacae* sowie n = 1 *Pseudomonas aeruginosa*. Insgesamt übertrugen 15,6 % der KRINKO-besiedelten Mütter (5/37) die jeweiligen Erreger auf ihr Kind.

Bei vier Mutter-Kind-Paaren ließen sich Besonderheiten bezüglich nachgewiesener Resistenzen vertikal übertragener Erreger beobachten. In zwei Fällen wiesen die Erregerspezies in den kindlichen Abstrichproben weniger Resistenzen als in den entsprechenden mütterlichen Abstrichproben auf:

Für das Mutter-Kind-Paar, bei dem die Mutter mit einem ESBL-produzierenden 3MRGN-*Klebsiella pneumoniae* besiedelt war, wurde beim Kind am 13. Lebenstag eine Kolonisation durch einen ESBL-produzierenden 2MRGN-*Klebsiella pneumoniae* nachgewiesen. Eine 3MRGN-Kolonisation des Kindes wurde im weiteren stationären Verlauf nicht festgestellt. In einem weiteren Fall ließen sich bei der Mutter sowohl ESBL-produzierende 3MRGN-*E. coli* als auch multisensible *E. coli* im Cervixabstrich nachweisen. Letztere wurden in den postnatalen Abstrichproben des Kindes nachgewiesen. Das Kind blieb im weiteren Verlauf MRGN-negativ.

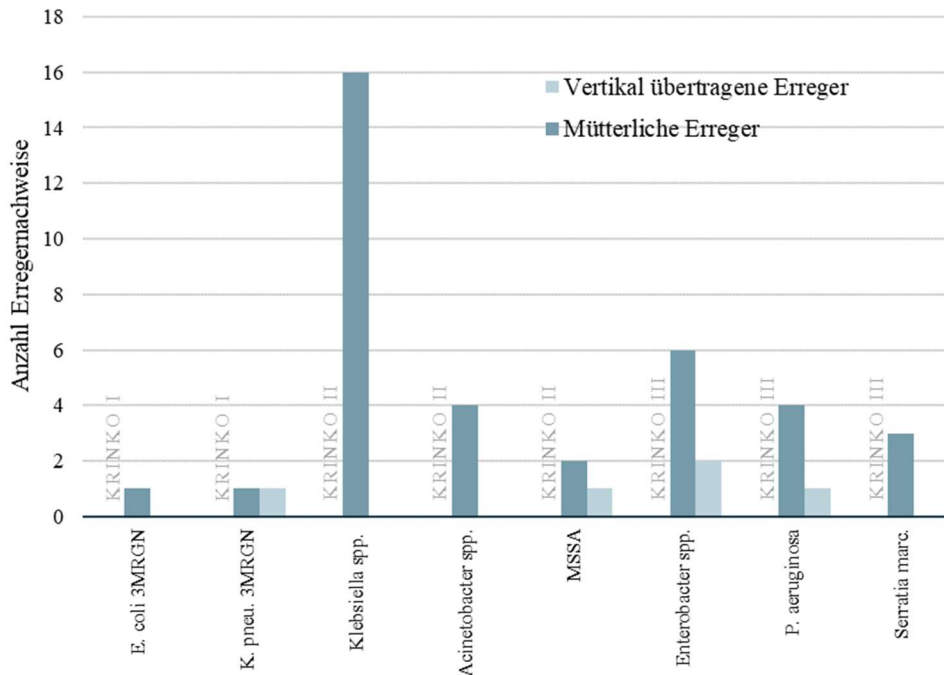
Gegenteilig dazu wurden bei zwei Kindern 2MRGN-Erreger (*E. coli* sowie *Enterobacter cloacae*) nachgewiesen, während die entsprechenden Spezies in den dazu gehörigen mütterlichen Abstrichproben zuletzt als sensibel eingestuft wurden.

In Tabelle 6 ist zum einen das maternale Erregerspektrum der perinatalen Abstrichuntersuchungen gelistet, als auch die Anzahl an VLBWI, die mit mütterlichen Erregern besiedelt waren (positive vertikale Übertragung).

**Tabelle 6:** Maternales Erregerspektrum und vertikal übertragene Erreger

|                                    | Abstrichergebnisse Mütter<br>n (% von N)<br>(N = 183) | VLBWI mit Nachweis vertikal<br>übertragener Erreger<br>n (% von N)<br>(N = 182* <sup>1</sup> ) |
|------------------------------------|---|--|
| Gram-negative Erreger              |   |  |
| <i>Escherichia coli</i> (sensibel) | 53 (29,0)   | 16 (40,0)  |
| <i>Escherichia coli</i> 3MRGN      | 1 (0,5)   | 0 (0)  |
| <i>Ureaplasma</i> spp.             | 40 (21,9)   | -* <sup>2</sup>  |
| <i>Klebsiella</i> spp. (sensibel)  | 16 (8,7)* <sup>3</sup>                                | 0 (0)  |
| <i>Klebsiella pneu.</i> 3MRGN      | 1 (0,5)   | 1 (0,5)* <sup>4</sup>  |
| <i>Enterobacter</i> spp.           | 6 (3,2)   | 2 (1,1)* <sup>5</sup>  |
| <i>Acinetobacter</i> spp.          | 4 (2,2)   | 0 (0)  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>      | 4 (2,2)   | 1 (0,5)  |
| <i>Serratia marcescens</i>         | 3 (1,1)   | 0 (0)  |
| <i>Proteus mirabilis</i>           | 2 (1,1)   | 1 (0,5)  |
| <i>Citrobacter freundii</i>        | 1 (0,5)   | 1 (0,5)  |
| Gram-positive Erreger              |   |  |
| Enterokokken                       | 28 (15,3) * <sup>6</sup>                              | 2 (1,1)  |
| <i>Gardnerella vaginalis</i>       | 16 (8,7)  | 0 (0)  |
| KNS                                | 14 (7,7)  | 2 (1,1)  |
| GBS                                | 13 (7,1)  | 2 (1,1)  |
| MSSA                               | 2 (1,1)   | 1 (0,5)  |
| <i>Streptococcus anginosus</i>     | 1 (0,5)   | 1 (0,5)  |
| Pilze                              |   |  |
| <i>Candida</i> spp.                | 30 (16,4)   | 4 (2,2)  |
| Andere                             | 7 (3,8) * <sup>7</sup>                                | 0 (0)  |
| Kein Erregernachweis               | 54 (29,5)   | -  |

\*<sup>1</sup> Für ein Kind der n = 183 Mütter lagen keine Abstrichergebnisse vor;  
\*<sup>2</sup> *Ureaplasma* spp. sind nicht Teil des diagnostischen Standards für kindliche Abstrichproben, daher keine Aussage über Kolonisation bzw. Übertragung möglich;  
\*<sup>3</sup> *Klebsiella pneumoniae* (n = 11), *Klebsiella oxytoca* (n = 5); \*<sup>4</sup> *Klebsiella pneumoniae* 2MRGN  
\*<sup>5</sup> davon n = 1 *Enterobacter cloacae* 2MRGN;  
\*<sup>6</sup> *Enterococcus faecalis* (n = 25), *Enterococcus faecium* (n = 2), *Enterococcus hirae* (n = 1)  
\*<sup>7</sup> Andere Erreger: *Morganella morganii*, *Prevotella bivia*, *Chlamydia trachomatis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Propionibacterium acnes*  
VLBWI = Very low birth weight infants (Geburtsgewicht < 1500 Gramm), 2MRGN bzw. 3MRGN = Multiresistente(r) Gram-negativer Erreger gegenüber 2/4 bzw. 3/4 Antibiotikaklassen, KNS = Koagulase negative Staphylokokken, GBS = Streptokokken Gruppe B, MSSA = Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*, spp. = spezie



**Abbildung 1:** Mütterliche Besiedlung mit KRINKO-Erregern und vertikale Übertragung

n = 183 Mütter; Lebenstag (LT) des Initialnachweises der vertikal übertragenen Erreger bei den Kindern (n = 182): *K. pneum.* 3MRGN LT 13, MSSA LT 1, *Enterobacter* spp. LT 1 and LT 14, *P. aeruginosa* LT 1

KRINKO = Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, VLBWI = Very low birth weight infants (Geburtsgewicht < 1500 Gramm), 3MRGN = Multiresistenter Gram-negativer Erreger gegenüber 3/4 Antibiotikaklassen *E. coli* = *Escherichia coli*, *Klebs. pneum.* = *Klebsiella pneumoniae*. spp. = species, MSSA = Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marc.* = *Serratia marcescens*

Bei 7,1 % der Kinder (13/182) traten die in maternalen Abstrichproben nachgewiesenen Erregerspezies nach den ersten zwei Lebenswochen auf: n = 6 *E. coli*, n = 3 *Klebsiella* spp. (KRINKO II), n = 2 KNS, n = 1 *Pseudomonas aeruginosa* (KRINKO III) sowie n = 1 *Enterobacter cloacae* (KRINKO III).

Neugeborene mit positiver vertikaler Erregerübertragung erkrankten signifikant häufiger an einer EOS als Kinder ohne vertikale Erregerübertragung (36,7 % vs. 17,1 %, p-Wert = 0,015). Zudem entwickelten sie signifikant häufiger eine LOS-Episode (klinisch und/oder kulturgesichert) innerhalb der ersten zwei Lebenswochen als Kinder ohne stattgehabte vertikale Erregertransmission (31,3 % vs. 15,3 %, p-Wert = 0,022).

### 3.4 Kindliches Erregerspektrum (Kolonisation)

Um die Gesamtheit aller kolonisierenden Erreger zu erfassen, wurden neben den mikrobiologischen Ergebnissen des routinemäßigen Kolonisationsscreenings (Abstriche von Rachen, Ohr, Anus, Wunden, Trachealsekret) alle weiteren vorhandenen, nicht

invasiven Materialien (Stuhl- bzw. Mekoniumproben, Nasen-, Haut-, Bindehaut-Nabelabstriche) ausgewertet. Für  $n = 319$  VLBWI waren mikrobiologische Befunde ab Geburt vorhanden. Bei  $n = 1$  Kind wurden keine Abstrichproben entnommen, dieses verstarb bereits am ersten Lebenstag im Rahmen einer kulturnegativen EOS.

Bei Betrachtung des gesamten NICU-Aufenthaltes zeigte sich eine Kolonisation durch Gram-negative Erreger bei 74,3 % der VLBWI (237/319), durch Gram-positive Erreger bei 60,8 % (194/319) sowie durch Pilze bei 3,8 % VLBWI (12/319).

Nach dem ersten Lebensmonat (Lebenstag 1-35) waren 58,0 % der Kohorte (185/319) mit Gram-negativen Erregern, 45,8 % (146/319) mit Gram-positiven Erregern sowie 2,8 % (9/319) mit Pilzen besiedelt.

#### **3.4.1 Besiedlung unmittelbar nach Geburt**

Bei  $n = 56$  VLBWI (17,5 %) ließ sich eine Besiedlung anhand postnataler Abstrichuntersuchungen (Rachen, Ohr- und/oder Analabstriche) unmittelbar nach der Geburt feststellen. Dabei wurden insgesamt  $n = 62$  Erreger nachgewiesen ( $n = 6$  Kinder mit Mehrfachnachweis). Bei  $n = 32$  Neugeborenen (10,0 %) wurde eine postnatale Kolonisation mit Gram-negativen Erregern, bei  $n = 23$  (7,2 %) mit Gram-positiven Erregern sowie bei  $n = 4$  (1,3 %) mit *Candida* spp. festgestellt.

In Tabelle 7 ist aufgeführt, mit welchen Erregern die VLBWI unmittelbar nach Geburt besiedelt waren.

**Tabelle 7:** Postnatales Erregerspektrum

|                               | Erregerspektrum in unmittelbar postnatal entnommenen Abstrichproben<br>n (% von N)<br>(N = 319) |
|-------------------------------|---|
| Gram-negative Erreger         |   |
| <i>Escherichia coli</i>       | 18 (1,8)  |
| <i>Escherichia coli</i> 2MRGN | 1 (0,3)   |
| <i>Hämophilus</i> spp.        | 5 (1,6)   |
| <i>Enterobacter cloacae</i>   | 3 (0,9)   |
| <i>Proteus mirabilis</i>      | 1 (0,3)   |
| <i>Citrobacter freundii</i>   | 1 (0,3)   |
| <i>Acinetobacter Iwoffii</i>  | 1 (0,3)   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1 (0,3)   |
| Gram-positive Erreger         |   |
| KNS                           | 6 (1,9)   |
| Enterokokken                  | 5 (1,6)   |
| Viridans-Streptokokken        | 4 (1,3)   |
| GBS                           | 3 (0,9)   |
| MSSA                          | 3 (0,9)   |
| <i>Gardnerella vaginalis</i>  | 2 (0,6)   |
| Andere                        | 2 (0,6)   |
| Pilze                         |   |
| <i>Candida</i> spp.           | 4 (1,3)   |
| Kein Erregernachweis          | 263 (82,4)  |

2MRGN = Multiresistenter Gram-negativer Erreger gegenüber 2/4 Antibiotikaklassen, KNS= Koagulase negative Staphylokokken, GBS = Streptokokken Gruppe B, MSSA =Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*, spp.= spezie

In der untersuchten Kohorte zeigte sich, dass Neugeborene mit positivem Erregernachweis in postnatalen Abstrichen signifikant häufiger an einer EOS erkrankten als Kinder ohne Erregernachweis in postnatalen Abstrichen (36,4 % vs. 13,6 %, p-Wert < 0,001). Ein signifikant häufigeres Auftreten von frühen LOS-Episoden (Erkrankungsbeginn innerhalb der ersten zwei Lebenswochen) ließ sich bei postnatal besiedelten Kindern im Vergleich zu Kindern ohne Besiedlung nicht beobachten (21,6 % vs. 15,5 %, p-Wert = 0,318).

### 3.4.2 Besiedlung durch Screening-Erreger

Im Folgenden wird betrachtet, wie viele der VLBWI eine nachweisbare Besiedlung durch KRINKO-Erreger aufwiesen. Bei insgesamt 67,4 % der VLBWI (215/319) wurde eine Kolonisation mit mindestens einem KRINKO-Erreger während des NICU-Aufenthaltes

festgestellt. Bei n = 18, n = 97 sowie n = 30 VLBWI der Kohorte (5,6 %, 30,4 % sowie 9,4 %) zeigte sich eine alleinige KRINKO I, II bzw. III Kolonisation. Darüber hinaus waren n = 13 Kinder mit KRINKO I plus II (4,1 %), n = 9 mit KRINKO I plus III (2,8 %), n = 42 mit KRINKO II plus III (13,2 %) sowie n = 8 mit KRINKO I, II plus III Erregern (2,5 %) besiedelt.

In Tabelle 8 sind zum einen die Nachweishäufigkeiten kolonisierender KRINKO-Erreger aufgeführt, als auch an welchem Lebenstag sich diese initial nachweisen ließen.

**Tabelle 8:** Erregerverteilung eingeteilt gemäß KRINKO-Gruppen

| Gruppe I                  | Anzahl VLBWI          | LT Erstnachweis | Gruppe II                 | Anzahl VLBWI            | LT Erstnachweis | Gruppe III                    | Anzahl VLBWI | LT Erstnachweis |
|---------------------------|-----------------------|-----------------|---------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------------------|--------------|-----------------|
| <i>E. coli</i> 2MRGN      | 10 (3,1)              | 33 (43)         |                           |                         |                 | <i>Serratia marcescens</i>    | 6 (1,9)      | 75 (79)         |
| <i>E. coli</i> 3MRGN      | 8 (2,5)               | 33 (30)         |                           |                         |                 |                               |              |                 |
| <i>Enterobacter</i> 2MRGN | 14 (4,4)              | 33 (44)         |                           |                         |                 | <i>Enterobacter</i> spp.      | 73 (22,9)    | 26 (34)         |
| <i>Klebsiella</i> 2MRGN   | 6 (1,9)               | 30 (80)         | <i>Klebsiella</i> spp.    | 81 (25,4)* <sup>2</sup> | 35 (37)         |                               |              |                 |
| <i>Hafnia alvei</i> 2MRGN | 1 (0,3)               | 65 (-)          |                           |                         |                 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 20 (6,3)     | 32 (32)         |
| <i>Citrobacter</i> 2MRGN  | 1 (0,3)* <sup>1</sup> | 140 (-)         | <i>Acinetobacter</i> spp. | 29 (12,2)* <sup>3</sup> | 31 (28)         |                               |              |                 |
| VRE                       | 7 (2,2)               | 29 (21)         |                           |                         |                 |                               |              |                 |
| MRSA                      | 3 (0,9)               | 21 (-)          | MSSA                      | 81 (25,4)               | 34 (37)         |                               |              |                 |

Angabe zu Anzahl der besiedelten VLBWI: n (% von N = 319), Angabe zum Lebenstag Erstnachweis: Median (IQR).

\*<sup>1</sup> 2MRGN-*Citrobacter freundii*; \*<sup>2</sup> n = 8 Kinder mit Mehrfachbesiedlung, *Klebsiella pneumoniae* (40/319; 12,5 %), *Klebsiella oxytoca* (48/319; 15,4 %); \*<sup>3</sup> davon n = 18 *Acinetobacter baumannii* (5,6 %)

KRINKO = Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention; VLBWI = Very low birth weight infants (Geburtsgewicht < 1500 Gramm); 2 bzw. 3MRGN = Multiresistenter Gram-negativer Erreger gegenüber 2/4 bzw. 3/4 Antibiotikaklassen; VRE = Vancomycin resistente Enterokokken; MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*; MSSA = Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*

Neben KRINKO-Erregern ließen sich weitere potenziell pathogene Infektionserreger nachweisen. Von den insgesamt 319 VLBWI waren Kinder mit folgenden Gram-negativen Erregern in absteigender Häufigkeit besiedelt: n = 104 mit *E. coli* (32,6 %), n = 33 mit

*Hämophilus* spp. (16,3 %), n = 22 mit *Stenotrophomonas maltophilia* (6,9 %), n = 13 mit *Citrobacter* spp. (4,1 %) sowie n = 7 mit *Proteus mirabilis* (2,2 %).

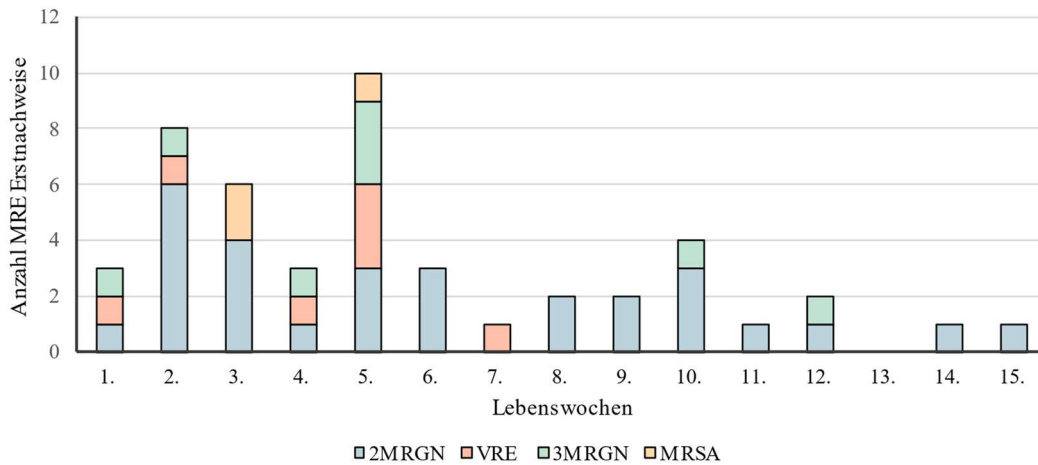
Darüber hinaus waren die Kinder unter anderem mit folgenden Gram-positiven Erregern besiedelt: n = 123 KNS (38,6 %), n = 31 *Enterococcus faecalis* (9,7 %), n = 26 Viridans-Streptokokken (8,1 %), n = 16 *Corynebacterium* spp. (5,0 %), n = 10 *Bacillus* spp. (3,1 %), n = 6 GBS (1,9 %) sowie n = 6 *Enterococcus faecium* (1,9 %).

### 3.4.3 KRINKO-Gruppe I

Bei 14,7 % der Kinder (47/319) zeigte sich eine Besiedlung mit mindestens einem MRE der KRINKO Gruppe I. Es wurden insgesamt n = 53 multiresistente Erreger isoliert (siehe Tabelle 8), davon handelte es sich bei 81,1 % (43/53) um MRGN-*Enterobacterales*. Sechs Kinder wiesen eine Mehrfachbesiedlung mit zwei verschiedenen multiresistenten Erregerspezies auf: n = 2 mit MRSA plus 3MRGN-*E. coli*, n = 1 mit MRSA plus Vancomycin resistentem *Enterococcus faecium*, n = 1 mit 3MRGN-*E. coli* plus Vancomycin resistentem *Enterococcus faecium*, n = 1 mit 2MRGN-*Enterobacter cloacae* (ESBL) plus 2MRGN-*Klebsiella pneumoniae* (ESBL) sowie n = 1 mit 2MRGN-*Enterobacter cloacae* (ESBL) plus 2MRGN-*E. coli* (ESBL).

Die MRE ließen sich im Median am 33. Lebenstag initial nachweisen (IQR 40; Minimum-Maximum 1.-140. Lebenstag). Innerhalb des ersten Lebensmonats (Lebenstag 1-35) ließ sich bei 9,4 % aller VLBWI (30/319) eine Besiedlung mit mindestens einem MRE feststellen. In diesem Zeitraum erfolgten 62,3 % der KRINKO I-Erreger Erstnachweise (30/53). Abbildung 2 stellt die Besiedlungskinetik der verschiedenen Resistenzgruppen (2MRGN, 3MRGN, MRSA, VRE) graphisch dar.

Die Erstnachweise der KRINKO I-Erreger erfolgte zu 73,6 % (39/53) im Rahmen des wöchentlichen Kolonisationsscreenings (n = 19 Erreger im Rachenabstrich, n = 17 im Analabstrich, n = 3 Erreger im Rachen- sowie Analabstrich). Bei n = 13 VLBWI (24,5 %) wurden die Erreger initial in Stuhlproben nachgewiesen, bei n = 1 Kind (1,9 %) im Bindehautabstrich. Den größten Anteil der KRINKO I-Erreger bildeten 2MRGN-Isolate (60,4 %; 32/53).

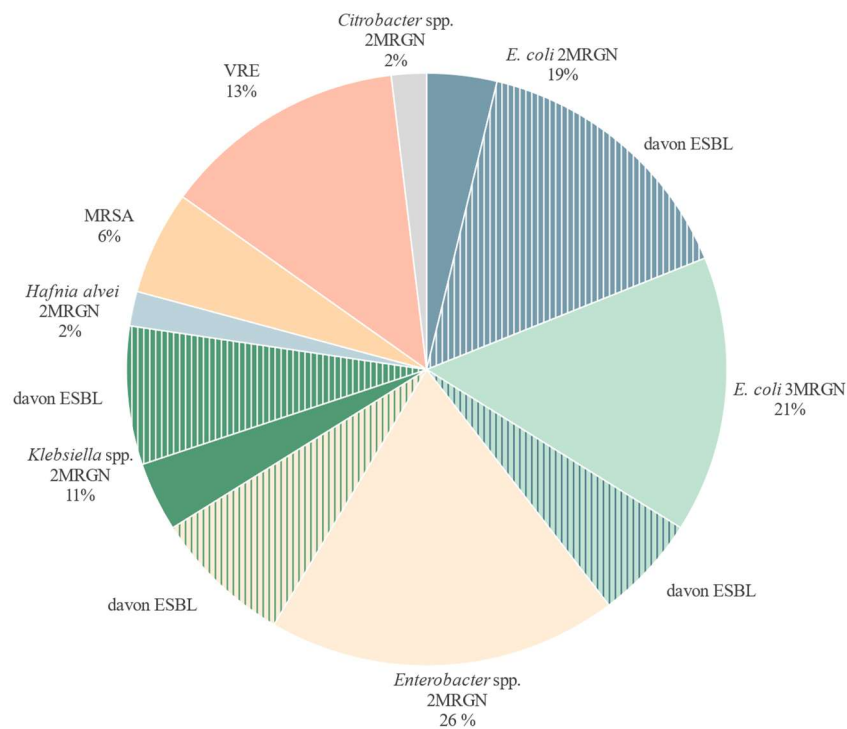


**Abbildung 2:** Besiedlungskinetik KRINKO I-Erreger

2 bzw. 3MRGN = Multiresistenter Gram-negativer Erreger gegenüber 2/4 bzw. 3/4 Antibiotikaklassen, VRE = Vancomycin resistente Enterokokken, MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

Zusätzliche Erstnachweise nach der 15. Lebenswoche: n = 3 2MRGN-Erreger

In Abbildung 3 ist die prozentuale Erregerverteilung der insgesamt n = 53 KRINKO I-Erreger graphisch dargestellt.



**Abbildung 3:** KRINKO I-Erregerverteilung

Angaben in % aller nachgewiesenen KRINKO I-Erreger (n = 53)  
 2 bzw. 3MRGN = multiresistente Gram-negative Erreger gegenüber 2/4 bzw. 3/4 Antibiotikaklassen, ESBL = Extended-Spectrum-Betalaktamase, MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, VRE = Vancomycin resistente Enterokokken, spp.: spezies

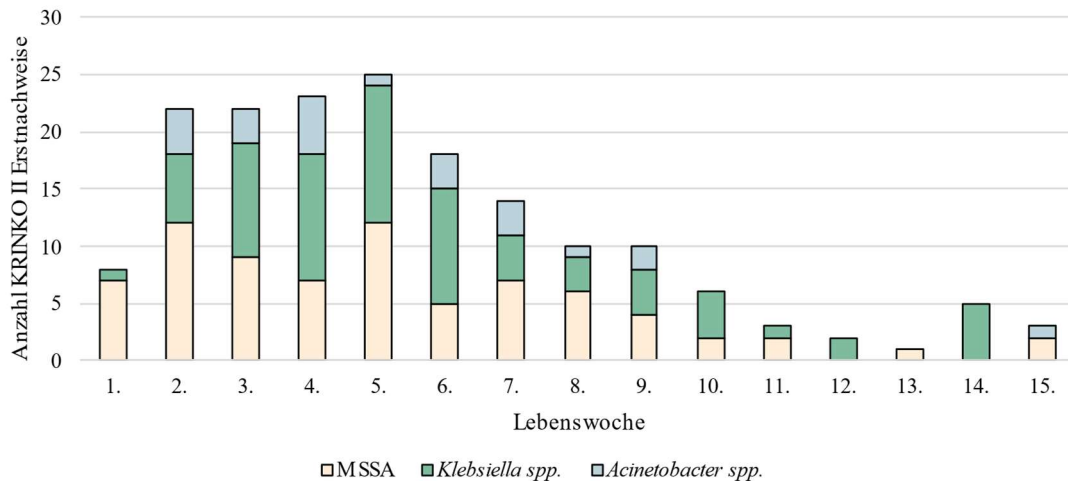
Von den insgesamt  $n = 47$  KRINKO I-besiedelten VLBWI entwickelte ein Kind (2,1 %) eine kulturgesicherte LOS-Episode ab dem sechsten Lebenstag mit Nachweis des vorab kolonisierenden MRE in der Blutkultur (2MRGN-*E. coli*). Bei diesem Kind ließ sich das 2MRGN-*E. coli* Isolat in postnatalen Abstrichen (unmittelbar nach Geburt) nachweisen, während bei der Mutter ein sensibler *E. coli* im Abstrichbefund ausgewiesen wurde. Ein weiteres Kind entwickelte eine kulturgesicherte LOS-Episode durch MRSA mit initialem Nachweis des Erregers in der Blutkultur am zwölften Lebenstag. Die Kolonisationsabstriche (Rachen- sowie in diesem Fall zusätzlich Nasenabstrich) zeigten erst nach Erkrankungsbeginn positive Ergebnisse für MRSA (16. Lebenstag).

Fünf der KRINKO I-besiedelten VLBWI (5/47; 10,6 %) erkrankten kurz nach dem Kolonisations-Erstnachweis an einer kulturnegativen LOS-Episode (kein Erregernachweis in der Blutkultur). Für folgende MRE zeigte sich eine solche LOS-Episode maximal sieben Tage nach Initialbesiedlung (erstmalig positiver Erregernachweis im Kolonisationscreening):  $n = 1$  2MRGN-*Enterobacter cloacae* (Analabstrich),  $n = 1$  2MRGN-*Hafnia alvei* (Analabstrich),  $n = 1$  3MRGN-*E. coli* (Rachen-, Anal- und Ohrabstrich) sowie  $n = 2$  Vancomycin resistenter *Enterococcus faecium* (Anal-, Rachenabstrich). Alle drei genannten Fälle mit Erstnachweis von kolonisierenden MRGN-Erregern erhielten bei LOS-Symptombeginn umgehend eine breitwirksame antibiotische Erstlinientherapie (Teicoplanin plus Meropenem plus Gentamicin). Die beiden VLBWI mit Erstnachweis durch kolonisierende VRE erhielten bei Symptombeginn eine ebenfalls dem Resistenzprofil angepasste Erstlinientherapie (in einem Fall Piperacillin/Tazobactam plus Linezolid sowie in dem weiteren Fall Tigecyclin plus Teicoplanin plus Gentamicin).

#### **3.4.4 KRINKO-Gruppe II**

Bei 49,2 % der VLBWI (160/319) wurde eine Kolonisation mit mindestens einem KRINKO II-Erreger nachgewiesen. Es zeigte sich, dass  $n = 34$  Kinder mit mehreren Keimen dieser Gruppe besiedelt waren. Insgesamt wurden  $n = 198$  KRINKO II-Erregerspezies isoliert (siehe Tabelle 8). Den größten Anteil der nachgewiesenen KRINKO II-Erreger bildeten *Klebsiella* spp. (88/198; 44,4 %), gefolgt von MSSA (81/198; 40,9 %) sowie *Acinetobacter* spp. (29/198; 14,6 %).

Im Median ließen sich die KRINKO II-Erreger am 33. Lebenstag initial nachweisen (IQR 34, Minimum-Maximum 1.-184. Lebenstag). Die Erstnachweise der KRINKO II-Erreger erfolgten zu 44,4 % (88/198) im ersten Lebensmonat (Lebenstag 1 - 35). In Abbildung 4 sind die Zeitpunkte der Erstnachweise kolonisierender KRINKO II-Erreger graphisch dargestellt.



**Abbildung 4:** Besiedlungskinetik KRINKO II-Erreger

KRINKO = Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, MSSA = Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*, spp. = Spezies

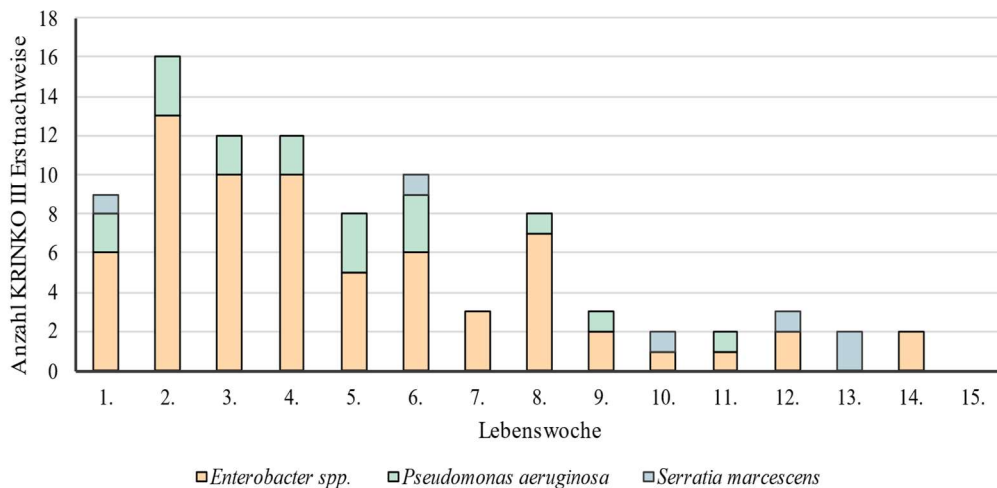
Zusätzliche Erstnachweise nach der 15. Lebenswoche: n = 5 MSSA, n = 4 *Klebsiella* spp., n = 2 *Acinetobacter* spp.

Von den n = 160 besiedelten VLBWI entwickelten zwei Kinder eine systemische Infektion durch die vorab kolonisierenden KRINKO II-Erreger: Ein Kind erkrankte ab dem 103. Lebenstag an einer kulturgesicherten LOS-Episode mit Nachweis von *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) im Blut. Bei einem weiteren Kind mit operationspflichtiger NEK (Erkrankungsbeginn am 19. Lebenstag) ließen sich *Klebsiella oxytoca* in intraoperativen Peritonealabstrichen nachweisen.

Sieben der KRINKO II-besiedelten VLBWI (7/160; 4,4 %) entwickelten eine kulturnegative LOS-Episode innerhalb von einer Woche nach Erstnachweis der jeweiligen KRINKO II-Erreger im Kolonisationscreening: n = 4 *Klebsiella* spp., n = 2 MSSA sowie n = 1 *Acinetobacter Iwoffii*.

### 3.4.5 KRINKO-Gruppe III

Insgesamt 27,6 % der Kinder (88/319) waren mit mindestens einem KRINKO III-Erreger besiedelt. Bei n = 11 VLBWI zeigte sich eine Mehrfachbesiedlung; es wurden n = 99 KRINKO III-Erreger isoliert (siehe Tabelle 8). Bei der überwiegenden Mehrheit der KRINKO III-Erreger handelte es sich um *Enterobacter* spp. (73,7 %; 73/99), gefolgt von *Pseudomonas aeruginosa* (20,2 %; 20/99) sowie *Serratia marcescens* (6,1 %; 6/99). Im Median ließen sich die KRINKO III-Erreger am 26. Lebenstag initial nachweisen (IQR 36, Minimum-Maximum 1.-231. Lebenstag). Die Erstnachweise der KRINKO III-Erreger erfolgten zu 59,6 % (59/99) im ersten Lebensmonat (bis Lebenstag 35). In Abbildung 5 sind die Zeitpunkte der Erstnachweise der einzelnen KRINKO III-Erreger graphisch dargestellt.



**Abbildung 5:** Besiedlungskinetik KRINKO III-Erreger

KRINKO = Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, spp. = spezies

Zusätzliche Erstnachweise nach der 15. Lebenswoche: n = 2 *Pseudomonas aeruginosa*

Von den n = 88 besiedelten VLBWI entwickelten insgesamt zwei Kinder systemische Infektionen (in beiden Fällen mit letalem Verlauf) durch die vorab kolonisierenden KRINKO III-Erreger: Ein Neugeborenes verstarb an einer kulturgesicherten EOS mit *Pseudomonas aeruginosa* (vertikal übertragen) in der Blutkultur. Ein weiteres Kind verstarb an einer septisch verlaufenden (LOS positiv), operationspflichtigen NEK. In diesem Fall wurde *Enterobacter cloacae* in der Blutkultur als auch in den intraoperativen Peritonealabstrichen isoliert.

Fünf der KRINKO III-besiedelten VLBWI (5/88; 5,7 %) entwickelten eine kulturnegative LOS-Episode maximal sieben Tage nach Erstnachweis der jeweiligen KRINKO III-Erreger:

n = 4 *Enterobacter cloacae* (Screeningabstriche) sowie n = 1 *Pseudomonas aeruginosa* (Stuhlprobe).

### 3.4.6 Resistenzentwicklung

Bei 3,1 % der Kohorte (10/319) wurden multiresistente Erregerspezies nachgewiesen nachdem zuvor bereits eine Kolonisation durch die entsprechende Erregerspezies ohne Resistenzen (multisensibel) bestand. Für 23,3 % aller nachgewiesenen MRGN-Erregerspezies (10/43) lag eine Besiedlung mit der entsprechenden sensiblen Erregerspezies vor. Ein Neuauftreten von Resistenzen zeigte sich bei folgender Anzahl von Kindern für die nachfolgend aufgeführten Erregerspezies: n = 3 2MRGN-*Enterobacter cloacae* (davon in einem Fall ESBL), n = 2 2MRGN-*Klebsiella pneumoniae* (ESBL), n = 2 3MRGN-*E. coli*, n = 1 2MRGN-*E. coli* (ESBL), n = 1 2MRGN-*Citrobacter freundii* sowie n = 1 2MRGN-*Klebsiella oxytoca* (ESBL).

Im Median ließen sich die genannten Erreger am 67. Lebenstag (IQR 77, Minimum-Maximum 21.-140. Lebenstag) nachweisen. Der Erstnachweis der resistenten Isolate erfolgte im Median 49 Tage (IQR 60, Minimum-Maximum 7-97 Tage) nach Erstnachweis der entsprechenden sensiblen Isolate.

Von den zehn MRGN-Erregern mit hinzukommenden Resistenzen ließen sich n = 4 im Rahmen des routinemäßigen Kolonisationsscreenings (n = 2 Anal-, n = 1 Rachen- sowie n = 1 Rachen- plus Analabstrich) nachweisen. Die anderen n = 6 MRGN-Erreger wurden in Nicht-Screening Materialien isoliert, die bei Infektionsverdacht entnommen wurden (n = 5 in Stuhlproben sowie n = 1 im Bindehautabstrich).

Keines der Kinder, bei dem ein Hinzukommen von Resistenzen kolonisierender Erreger beobachtet wurde, entwickelte eine kulturgesicherte LOS-Episode mit Nachweis der genannten MRGN-Erreger. Bei einem vormals *Enterobacter cloacae* (multisensibel) besiedelten Kind, bei dem im Verlauf eine Kolonisation durch einen 2MRGN-*Enterobacter cloacae* (ESBL) nachgewiesen wurde, zeigte sich 13 Tage nach Erstnachweis des MRGN-Isolats eine LOS-Episode mit dem sensiblen *Enterobacter cloacae*-Isolat in der Blutkultur.

Bei zwei mit sensiblen *E. coli* besiedelten Kindern (beide ab dem ersten Lebenstag), bei denen im Verlauf in einem Fall ein 2MRGN- sowie im anderen Fall ein 3MRGN-*E. coli* nachgewiesen wurden, waren die Mütter vormals ebenfalls mit sensiblen *E. coli* besiedelt (positive vertikale Übertragung).

Bei keinem Kind der Kohorte ließ sich ein Zugewinn an Resistenzen in dem Sinne beobachten, dass sich aus einem 2MRGN- ein 3MRGN-Erreger entwickelte. Eine Resistenzentwicklung eines MSSA zu einem MRSA bzw. sensiblen Enterokokken zu VRE ließ sich ebenfalls nicht beobachten.

Neben den zehn MRGN-besiedelten Kindern mit vorheriger Kolonisation durch die entsprechenden sensiblen Erregerspezies zeigten sich für  $n = 3$  weitere MRGN-besiedelte Kinder die entsprechenden sensiblen Erregerspezies in mütterlichen perinatalen Abstrichproben. In allen drei Fällen wurden multisensible *E. coli* bei der Mutter nachgewiesen, während bei deren Kindern der direkte Nachweis von multiresistenten *E. coli* ( $n = 2$  2MRGN-*E. coli*,  $n = 1$  3MRGN-*E. coli*) erfolgte. Eine Kolonisation der Kinder durch sensible *E. coli* ließ sich vor Erstnachweis der multiresistenten *E. coli* (Lebenstag 1, Lebenstag 35 sowie Lebenstag 55) in diesen Fällen nicht nachweisen.

### **3.5 Sepsis**

Von den 320 VLBWI entwickelten  $n = 122$  Kinder (38,1 %) mindestens eine kulturnegative und/oder kulturgesicherte Sepsis-Episode (EOS/LOS). Bei 25,6 % der Neugeborenen (82/320) wurde mindestens eine kulturnegative bzw. klinische Sepsis diagnostiziert. Bei 12,5 % der Kinder (40/320) trat mindestens eine kulturgesicherte Sepsis-Episode auf. Insgesamt traten während des gesamten stationären Aufenthaltes der untersuchten Kohorte  $n = 185$  Sepsis-Episoden auf. Bei 23,8 % der Sepsis-Episoden (44/185) gelang die Sicherung der klinischen Diagnose durch einen Erregernachweis in der Blutkultur. Sieben Kinder der Kohorte (2,2 %) starben im Rahmen einer Sepsis. Die Letalität in Bezug auf alle Sepsis-Episoden betrug 3,8 % (8/185).

#### **3.5.1 Early-Onset-Sepsis**

In der vorliegenden Kohorte entwickelten 17,8 % (57/320) innerhalb der ersten 72 Lebensstunden eine Sepsis und dementsprechend eine EOS:  $n = 4$  Neugeborene mit kulturgesicherter EOS (1,3 %),  $n = 53$  mit kulturnegativer bzw. klinischer EOS (16,6 %). Folglich gelang bei 7,0 % (4/57) die Sicherung der klinischen EOS Diagnose durch den Nachweis eines Erregers in der Blutkultur. Folgende Erreger ließen sich in den Blutkulturen der  $n = 4$  Kinder mit kulturgesicherter EOS isolieren:  $n = 1$  MSSA (KRINKO II),  $n = 1$  *Staphylococcus hominis* (KNS),  $n = 1$  *Bacillus cereus* sowie  $n = 1$  *Pseudomonas aeruginosa* (KRINKO III).

Bei einem der Kinder mit kulturgesicherter EOS (*Pseudomonas aeruginosa*) wurde der Erreger in postnatalen Kolonisationsabstrichen von Rachen, Ohr und Anus (Entnahme unmittelbar nach Geburt) nachgewiesen. Bei den weiteren drei Neugeborenen mit kulturgesicherter EOS ließen sich keine Erreger in postnatalen Abstrichproben isolieren.

In der hier untersuchten Kohorte zeigte sich, dass VLBWI, die an einer EOS erkrankten signifikant häufiger im weiteren stationären Verlauf eine LOS entwickelten als VLBWI ohne EOS (45,6 % vs. 24,7 %, p-Wert = 0,002).

### **3.5.1.1 Postnatale Besiedlung bei Kindern mit Early-Onset-Sepsis**

Im Folgenden wird die Erregerverteilung anhand postnataler Abstrichuntersuchungen der EOS positiven Neugeborenen (klinisch plus kulturgesichert, n = 57) betrachtet. Bei dem mikrobiologisch untersuchten Material handelte es sich bei allen Kindern um Rachen-, Ohr- und Analabstriche, die im Rahmen der Erstversorgung unmittelbar nach Geburt entnommen wurden. Bei insgesamt n = 20 der EOS positiven Neugeborenen (25,1 %) wurde eine Kolonisation unmittelbar nach Geburt festgestellt; bei n = 36 Kindern mit EOS (63,2 %) verblieben die postnatalen Kolonisationsabstriche ohne Erregernachweis. Bei n=1 Kind, das im Zuge einer fulminanten Blutkultur negativen EOS am ersten Lebenstag verstarb, wurden keine postnatalen Abstrichproben entnommen; dieses wurde daher für die Auswertung des postnatalen EOS-Erregerspektrums ausgeschlossen.

In den unmittelbar nach Geburt entnommenen Abstrichproben wurden folgende Erreger in absteigender Häufigkeit nachgewiesen: *E. coli* (7/56; 12,5 %), GBS (3/56; 5,4 %), *Enterococcus faecalis* (3/56; 5,4 %), *Hämophilus* spp. (2/56; 3,6 %), Viridans-Streptokokken (2/56; 3,6 %), KNS (2/56; 3,6 %), *Pseudomonas aeruginosa* (1/56; 1,8 %), *Enterobacter cloacae* (1/56; 1,8 %), *Proteus mirabilis* (1/56; 1,8 %), *Enterococcus faecium* (1/56; 1,8 %) sowie *Candida* spp. (1/56; 1,8 %).

### **3.5.1.2 Besiedlung bei Müttern von Kindern mit Early-Onset-Sepsis**

Für n = 38 Mütter der 57 EOS positiven VLBWI (66,7 %) lagen prä- bzw. perinatale Abstrichergebnisse vor: Positive Erregernachweise ergaben sich für 84,2 % der Frauen; bei 15,8 % der Mütter EOS positiver Kinder wurden keine Erreger nachgewiesen.

Es zeigte sich, dass 23,7 % der Mütter EOS positiver VLBWI (9/38) eine prä- bzw. perinatale Besiedlung mit KRINKO-Erregern aufwiesen. Insgesamt wurden n = 10

KRINKO-Erreger isoliert (eine Frau mit Mehrfachbesiedlung): n = 1 KRINKO I-Erreger (3MRGN-*E. coli* [ESBL]), n = 4 KRINKO II-Erreger (*Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp.) sowie n = 5 KRINKO III-Erreger (*Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*) nachgewiesen.

### 3.5.1.3 Vertikale Erregerübertragung bei Kindern mit Early-Onset-Sepsis

Die Übertragung EOS verursachender Infektionserreger erfolgt überwiegend von der Mutter auf das Kind (vertikaler Transfer) [122, 172]. Im Folgenden wird betrachtet, bei wie vielen VLBWI mit EOS sich anhand der hier durchgeführten klinischen Routinediagnostik eine vertikale Erregerübertragung nachvollziehen ließ. Dazu wurden perinatale mütterliche Abstrichergebnisse mit den entsprechenden kindlichen, unmittelbar nach Geburt entnommenen Abstrichergebnissen verglichen:

Bei n = 37 Mutter-Kind-Paaren lagen Abstrichergebnisse bei sowohl der Mutter als auch beim Kind vor. Bei 27,0 % der Mutter-Kind-Paare (10/37) stimmten die nachgewiesenen Erregerspezies überein (positive vertikale Erregerübertragung). Bei 40,5 % der EOS positiven VLBWI wurden keine Erreger in postnatalen Kolonisationsabstrichen isoliert, obwohl deren Mütter perinatal besiedelt waren. Die Abstrichuntersuchungen von 13,5 % EOS positiver VLBWI zeigten andere Erregerspezies als die ihrer Mütter; bei weiteren 13,5 % der Neugeborenen ließen sich weder bei der Mutter noch beim Kind Erreger isolieren.

### 3.5.1.4 Erregerspektrum letaler Early-Sepsis-Onset Fälle

Insgesamt verstarben 0,9 % VLBWI der Kohorte (3/320) im Zuge einer EOS; bei 5,6 % der erkrankten Neugeborenen (3/57) verlief die EOS letal. Von den drei EOS-Fällen mit letalem Verlauf handelte es sich in einem Fall um eine kulturgesicherte EOS verursacht durch *Pseudomonas aeruginosa*, der sowohl in der Blutkultur als auch in mütterlichen und kindlichen Abstrichen nachgewiesen wurde (vertikale Übertragung positiv). In den maternalen Abstrichen wurde zusätzlich zu *Pseudomonas aeruginosa* der Gram-positive Erreger *Enterococcus faecalis* isoliert. Bei den anderen zwei EOS-Fällen mit letalem Ausgang gelang kein Erregernachweis in der Blutkultur (kulturnegative EOS), dafür jedoch in postnatalen Kolonisationsabstrichen: In einem Fall wurde *Proteus mirabilis* an allen drei Abstrichorten (Rachen, Ohr, Anus) nachgewiesen (vertikale Übertragung positiv). In den maternalen Abstrichen erfolgte zusätzlich zum Nachweis von *Proteus mirabilis* der

Nachweis von GBS. Für den anderen EOS-Fall mit letalem Verlauf lagen keine postnatalen Abstrichergebnisse für das Kind vor. Im Uterusabstrich der Mutter des verstorbenen Kindes wurden *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* sowie KNS nachgewiesen.

### **3.5.2 Late-Onset-Sepsis**

Insgesamt entwickelten 28,4 % der VLBWI (91/320) während ihres stationären Aufenthaltes eine oder mehrere LOS-Episoden (klinisch und/oder Blutkultur positiv). Vierundfünfzig Kinder (16,9 %) wiesen mindestens eine klinische LOS-Episode auf, während bei n = 37 Kindern (11,6 %) mindestens eine Blutkultur gesicherte LOS-Episode auftrat. Insgesamt wurden n = 128 LOS-Episoden festgestellt. Davon handelte es sich bei n = 88 (68,8 %) um klinische LOS-Episoden und bei n = 40 (31,3 %) um Blutkultur positive LOS-Episoden. Bei n = 37 Kindern (11,6 %) wurden multiple LOS-Episoden diagnostiziert: n = 23 (7,2 %) mit zwei LOS-Episoden, n = 9 (2,8 %) mit drei LOS-Episoden, n = 4 (1,3 %) mit vier LOS-Episoden und n = 1 (0,3 %) mit insgesamt fünf LOS-Episoden. Der mediane Erkrankungsbeginn aller LOS-Episoden (n = 128) lag bei Lebenstag 17 (IQR 29, Minimum-Maximum 4.-152. Lebenstag); der mediane Erkrankungsbeginn der initialen LOS-Episoden (n = 91) an Lebenstag 13 (IQR 11, Minimum-Maximum 4.-105. Lebenstag). Vier der 91 erkrankten VLBWI (4,4 %) verstarben im Rahmen einer LOS-Episode; die Letalität bezogen auf die Gesamtzahl aller LOS-Episoden betrug 3,1 % (4/128).

#### **3.5.2.1 Erregerverteilung kulturgesicherter Late-Onset-Sepsis**

Nachfolgend wird die Erregerverteilung der kulturgesicherten LOS-Episoden anhand von Erregernachweisen in Blutkulturen betrachtet: Von den insgesamt 320 VLBWI entwickelten n = 9 Kinder (2,8 %) eine Gram-negative LOS-Episode sowie n = 29 Kinder (9,1 %) mindestens eine Gram-positive LOS-Episode (insgesamt n = 31 Gram-positive LOS-Episoden inklusive KNS-Septitiden). Sechszwanzig VLBWI (8,1 %) erkrankten an einer KNS-Sepsis mit Nachweis folgender KNS-Erregerspezies: n = 15 *Staphylococcus epidermidis* sowie n = 11 *Staphylococcus hämolyticus*. Bei n = 2 der KNS-Septitiden (7,7 %) wurde das Blutkulturisolat zudem bei der mikrobiologischen Untersuchung der entnommenen ZVK-Spitze nachgewiesen (Katheterinfektion).

Die Auswertung der Blutkultur-Erregernachweise der n = 40 kulturgesicherten LOS-Episoden ergab, dass die Gram-positiven KNS mit 69,0 % den größten Anteil der LOS-Erreger bildeten. Am zweithäufigsten wurde mit 14,3 % der Gram-negative Erreger *E. coli*

isoliert. Die Gesamtheit aller nachgewiesenen Blutkultur-Isolate (n =42) ist in Tabelle 9 dargestellt.

Bei 9,5 % der nachgewiesenen Blutkultur-Isolate (4/42) handelte es sich um KRINKO-Erreger. Zwei VLBWI der Kohorte (0,6 %) entwickelten eine kulturgesicherte LOS-Episode durch MRE bzw. KRINKO-I Erreger: n = 1 durch 2MRGN-*E. coli* sowie n = 1 durch MRSA. Bei einem Kind (0,3 %) wurde ein *Acinetobacter baumannii* (KRINKO II) nachgewiesen. Bei einem weiteren Kind (0,3 %) wurde der KRINKO III-Erreger *Enterobacter cloacae* isoliert.

### **3.5.2.2 Kulturgesicherte Late-Onset-Sepsis durch vorab kolonisierende Erreger**

In der folgenden Tabelle 9 werden zum einen die Erregerverteilung der LOS-Blutkulturisolate sowie die Zeitpunkte des Erkrankungsbeginns der jeweiligen LOS-Episode aufgeführt. Zum anderen wird dargestellt, wie häufig sich die jeweiligen LOS-Erreger im Kolonisationscreening bereits vor Erkrankungsbeginn der LOS-Episode nachweisen ließen und mit welcher zeitlichen Latenz die kulturgesicherte LOS-Episode nach Erstnachweis des Erregers im Kolonisationscreenings auftrat.

**Tabelle 9:** Erregerverteilung und Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns kulturgesicherter LOS-Episoden sowie Nachweishäufigkeit der LOS-Erreger in vorherigen Kolonisationsabstrichen (Screening)

|                              | Anzahl Erreger Blutkultur pos. LOS-Episoden n (% von N) (N = 40) | Lebenstag LOS-Erkrankungsbeginn | Anzahl Erreger im Screening n (% von N) (N = Anzahl Erreger im Blut) | Zeit zwischen Erstdnachweis Screening und LOS-Erkrankungsbeginn in Tagen |
|------------------------------|--|---------------------------------|--|--|
| Gram-negative Erreger        | 9 (22,5)   | 32 (73)                         | 8 (88,9)   | 16 (58)  |
| <i>E. coli</i>               | 6 (15,0)   | 24 (49)                         | 5 (83,3)   | 3 (25)   |
| <i>E. coli</i> 2MRGN         | 1 (2,5)  | 6 (-)                           | 1 (100,0)  | 6 (-)  |
| <i>Enterobacter cloacae</i>  | 1 (2,5)  | 154 (-)                         | 1 (100,0)  | 90 (-)   |
| <i>A. baumannii</i>          | 1 (2,5)  | 103 (-)                         | 1 (100,0)  | 60 (-)   |
| Gram-positive Erreger        | 33 (82,5)* <sup>1</sup>  | 12 (6)                          | 2 (6,1)  | 18 (-)   |
| KNS                          | 29 (72,5)  | 12 (7)                          | 1 (3,5)* <sup>3</sup>  | 4 (-)  |
| MRSA                         | 1 (2,5)  | 12 (-)                          | 0 (0)  | -  |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 2 (5,0)  | 74 (-)                          | 1 (50,0)   | 32 (-)   |
| <i>Bifidobact. infantis</i>  | 1 (2,5)* <sup>2</sup>  | 9 (-)                           | 0 (0,0)  | -  |

Die Angaben zu Zeitpunkten erfolgten im Median (IQR); \*<sup>1</sup> Zwei Blutkulturen mit Mehrfachnachweis: *Enterococcus faecalis* + KNS; \*<sup>2</sup> zusätzlich Vorliegen einer nekrotisierenden Enterokolitis (intraoperativer Peritonealabstrich positiv); \*<sup>3</sup> Bei n = 9 Fällen Erregernachweis in Nichtscreening-Materialien; LOS = Late Onset Sepsis, 2MRGN = Multiresistenter Gram-negativer Erreger gegenüber 2/4 Antibiotikaklassen, *E. coli* = *Escherichia coli*, *A. baumannii* = *Acinetobacter baumannii*, KNS = Koagulase negative Staphylokokken, MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, *Bifidobact.* = *Bifidobacterium*

### 3.5.2.3 Kulturgesicherte Late-Onset-Sepsis durch vertikal übertragene Erreger

Während für die EOS die Übertragung von der Mutter auf das Kind als Haupttransmissionsweg der Sepsis verursachenden Erreger anzusehen ist, spielt für die Entstehung einer LOS vor allem die horizontale Erregertransmission eine übergeordnete Rolle [122, 172]. Doch auch vertikal übertragene Erreger kommen als verursachende Sepsis-Erreger insbesondere für früh auftretende LOS-Episoden in Betracht [87]. Die folgende Auswertung zeigt, wie häufig sich kulturgesicherte LOS-Episoden, die innerhalb der ersten zwei Lebenswochen auftraten, auf vertikal übertragene Erreger zurückführen ließen. Als vertikal übertragene LOS-Erreger galten dabei diejenigen Blutkulturisolate, die sich bereits in mütterlichen prä- bzw. perinatalen Abstrichproben nachweisen ließen.

Von den insgesamt 128 LOS-Episoden (klinisch und/oder Blutkultur gesichert) traten n = 54 Episoden (42,1 %) innerhalb der ersten zwei Lebenswochen auf: n = 29 klinische LOS-Episoden und n = 25 Blutkultur gesicherte Episoden. Bei insgesamt 16,0 % der VLBWI (4/25) mit kulturgesicherten LOS-Episoden mit Erkrankungsbeginn innerhalb der ersten

zwei Lebenswochen ließ sich eine vertikale Übertragung der Sepsis verursachenden Erreger nachvollziehen: In drei Fällen zeigte sich eine Übertragung von *E. coli* (davon in einem Fall ein 2MRGN-Isolat) sowie in einem weiteren Fall die Übertragung von *Staphylococcus epidermidis* (KNS). Alle genannten Erreger wurden in mütterlichen Abstrichproben nachgewiesen. Für die n = 3 genannten VLBWI mit LOS-Episoden durch *E. coli* (Erkrankungsbeginn am sechsten, achten und neunten Lebenstag) ließen sich die Erreger ebenfalls in postnatalen, kindlichen Abstrichproben feststellen. Dabei wurde bei dem Fall mit Nachweis des 2MRGN-*E. coli*'s (KRINKO I) in der Blutkultur und postnatalen Abstrichproben im mütterlichen Abstrichbefund ein sensibler *E. coli* ausgewiesen. Für das Kind mit dem vertikal übertragenen *Staphylococcus epidermidis* stellte die positive Blutkultur den Erstdnachweis des Erregers beim Kind dar; dessen Nachweis in Kolonisationsabstrichen zeigte sich erst nach dem Auftreten der LOS-Episode.

Bei einem weiteren Kind mit früher KNS-Sepsis konnte eine Erregerkolonisation ab dem ersten Lebenstag festgestellt werden; die mütterlichen Abstrichproben ergaben in diesem Fall keinen Erregernachweis.

#### **3.5.2.4 Erregerspektrum klinischer Late-Onset-Sepsis**

Der Anteil der klinischen bzw. kulturnegativen LOS-Episoden (n = 88) überwog denjenigen der Blutkultur-gesicherten LOS-Episoden (n = 40) deutlich. Somit lässt sich bei 68,8 % aller LOS-Episoden (88/128) der verursachende LOS-Erreger nicht mit Sicherheit benennen, da die Blutkulturdiagnostik keinen Erregernachweis ergab. Um für die kulturnegativen LOS-Episoden dennoch einen Überblick über auslösende KRINKO-Pathogene zu erhalten, werden in der folgenden Auswertung Erstdnachweise von kolonisierenden Erregern betrachtet, die in zeitlichem Zusammenhang mit dem Auftreten der LOS-Episoden erfolgten. Falls ein potenzieller Infektionserreger zeitnah vor bzw. bei LOS-Erkrankungsbeginn in Kolonisationsmaterialien initial nachgewiesen wird, kann dies darauf hindeuten, dass die systemische Infektion auf diesen Erreger zurückzuführen ist.

Für die folgende Auswertung wurden alle KRINKO-Erreger und andere potenziell pathogene Infektionserreger berücksichtigt, die innerhalb von sieben Tagen vor bzw. während der Blutkultur negativen LOS-Episoden nachweisbar waren und für die bis dahin noch keine positiven Ergebnisse in mikrobiologisch untersuchten Materialien vorlagen (Initialbesiedlung). Es wurden zum einen die Erregernachweise des wöchentlichen

Kolonisationsscreenings als auch Erregernachweise aus allen weiteren nicht invasiven, mikrobiologisch untersuchten Materialien (bei Infektionsverdacht entnommen) ausgewertet.

Bei 19,3 % aller kulturnegativen LOS-Episoden (17/88) zeigten sich Initialbesiedlungen durch KRINKO-Erreger. Bei 5,7 % der LOS-Episoden (5/88) traten kurz vor Erkrankungsbeginn MRE bzw. KRINKO I-Erreger auf: n = 1 2MRGN-*Enterobacter cloacae* (Analabstrich), n = 1 2MRGN-*Hafnia alvei* (Analabstrich), n = 1 3MRGN-*E. coli* (Rachen-, Anal- und Ohrabstrich) sowie n = 2 Vancomycin resistente *Enterococci faecium* (Anal- und Rachenabstrich). Alle der genannten Fälle mit Erstnachweis von kolonisierenden MRGN-Erregern erhielten eine breitwirksame antibiotische Erstlinientherapie (Teicoplanin plus Meropenem plus Gentamicin). Die beiden VLBWI mit Erstnachweis durch kolonisierende VRE erhielten ebenfalls eine dem Resistenzprofil angepasste Erstlinientherapie (in einem Fall Piperacillin/Tazobactam plus Linezolid sowie in einem weiteren Fall Tigecyclin plus Teicoplanin plus Gentamicin).

Bei 8,0 % der kulturnegativen LOS-Episoden (7/88) ließ sich ein Neuauftreten von KRINKO II-Erregern nachvollziehen: n = 4 *Klebsiella* spp., n = 2 MSSA, n = 1 *Acinetobacter* spp. Eine neu aufgetretene Besiedlung mit KRINKO III-Erregern zeigte sich bei 5,7 % der LOS-Episoden (5/88): n = 4 *Enterobacter cloacae* sowie n = 1 *Pseudomonas aeruginosa*.

Neben den Neubesiedlungen durch KRINKO-Erreger ließen sich folgende weitere fakultativ pathogene Erreger initial kurz vor Erkrankungsbeginn kulturnegativer LOS-Episoden nachweisen: *E. coli* (6/88; 6,8 %), *Citrobacter freundii* (1/88; 1,1 %) sowie *Stenotrophomonas maltophilia* (1/88; 1,1 %).

Kinder, die an einer LOS erkrankten, waren signifikant häufiger mit KRINKO-Erregern besiedelt, als Kinder ohne LOS (22,0 % vs. 0 %, p-Wert < 0,001).

### **3.5.2.5 Kolonisation vor initialer Late-Onset-Sepsis-Episode**

LOS-Episoden können nicht nur zeitnah zu stattgehabten Initialbesiedlungen durch potenziell pathogene Erreger auftreten, sondern lassen sich auch auf Erreger zurückführen, die das Kind bereits längere Zeit kolonisieren [122]. In der folgenden Auswertung wird untersucht, mit welchen Erregern VLBWI vor dem Auftreten der ersten LOS-Episode (klinisch und/oder Blutkultur gesichert) generell besiedelt waren. Dies bezieht sich auf den

Zeitraum ab Geburt bis zum Tag des Erkrankungsbeginns der initialen LOS-Episode. Es wurden zum einen die Erregernachweise des wöchentlichen Kolonisationscreenings als auch Erregernachweise aus allen weiteren nicht invasiven, mikrobiologisch untersuchten Materialien berücksichtigt.

Insgesamt ließ sich bei 60,4 % der VLBWI mit LOS (55/91) eine Besiedlung vor dem Eintreten der ersten Episode feststellen. Der mediane Erkrankungsbeginn der initialen LOS-Episoden lag an Lebenstag 13 (IQR 11, Minimum-Maximum 4.-105. Lebenstag). Eine Kolonisation durch Gram-negative bzw. Gram-positive Erreger zeigte sich bei jeweils 36,3 % der LOS positiven VLBWI (33/91). Drei Kinder (3,3 %) waren mit *Candida* spp. besiedelt. In 24,2 % (22/91) der Fälle lag eine Mehrfachbesiedlung mit verschiedenen bakteriellen Isolaten vor.

Am häufigsten ließ sich eine Kolonisation mit KNS (26/91; 28,6 %), gefolgt von *E. coli* (16/91; 17,6 %) feststellen. Insgesamt waren 20,9 % der Kinder (19/91) vor Eintreten der initialen LOS-Episode mit mindestens einem KRINKO-Erreger besiedelt: n = 7 mit KRINKO I-Erregern (7,7 %), n = 11 mit KRINKO II-Erregern (12,1 %) sowie n = 6 mit KRINKO III-Erregern (6,6 %).

### **3.6 Nekrotisierende Enterokolitis**

In der folgenden Auswertung werden epidemiologische Aspekte sowie das in zeitlichem Zusammenhang zur NEK nachgewiesene Erregerspektrum anhand intraoperativ entnommener Abstriche näher betrachtet.

Elf der insgesamt 320 VLBWI (3,4 %) entwickelten eine NEK: Von diesen wurden n = 4 Kinder (36,4 %) konservativ behandelt; bei n = 7 Kindern (63,6 %) erfolgte eine operative Therapie. Der mediane Erkrankungsbeginn lag an Lebenstag 13 (IQR 12, Minimum-Maximum 8. - 24. Lebenstag). Bei 90,9 % der VLBWI verlief die NEK septisch: Zehn Kinder erfüllten am selben bis maximal zwei Tage nach Erkrankungsbeginn der NEK die Kriterien einer LOS (n = 9 kulturnegative LOS-Episoden, n = 1 kulturpositive LOS-Episode). Bei dem Kind mit der kulturpositiven LOS-Episode stimmte das Blutkulturisolat mit dem Ergebnis der intraoperativ entnommenen Peritonealabstrichen überein (*Bifidobacterium infantis*). Eines der n = 11 erkrankten Kinder verstarb im Rahmen der NEK (intraoperative Abstriche positiv für *Enterobacter cloacae*).

Bei allen operierten Kindern wurden intraoperative Abstriche (aus normalerweise keimfreier Peritonealflüssigkeit) durchgeführt: n = 6 Kinder mit positivem Erregernachweis (davon in drei Fällen mit Nachweis von mehreren Erregerspezies), n = 1 Kind ohne Erregernachweis. Es wurden insgesamt n = 10 Erreger isoliert: n = 3 KNS (n = 2 *Staphylococcus hämolyticus*, n = 1 *Staphylococcus hominis*), n = 2 *Enterococcus faecalis*, n = 1 *Bifidobacterium infantis*, n = 1 *Pseudomonas aeruginosa* (KRINKO II), n = 1 *Klebsiella oxytoca* (KRINKO II), n = 1 *Enterobacter cloacae* (KRINKO III) sowie n = 1 *Citrobacter freundii*.

Bei keinem der operierten VLBWI waren die in intraoperativen Abstrichen nachgewiesenen Erreger im Kolonisationsscreening vorab nachweisbar. Bei einem der operierten Kinder, dessen intraoperativer Wundabstrich *Staphylococcus hominis* (KNS) als auch *Klebsiella oxytoca* aufwies, ließen sich beide genannten Erregerspezies zuvor in Bindehautabstrichen nachweisen.

Ebenso bei den konservativ behandelten Kindern (n=4) konnte in keinem der Fälle das zuletzt vor Erkrankungsbeginn durchgeführte Kolonisationsscreening einen Erregernachweis erbringen. Dazu wurden alle Abstrichproben, die maximal sieben Tage vor Erkrankungsbeginn sowie während des NEK Krankheitsgeschehens entnommen wurden, berücksichtigt. Bei n = 2 konservativ behandelten Kindern wurden Erreger in Abstrichmaterialien nachgewiesen, die bei Infektionsverdacht entnommen wurden: n = 1 Kind mit *Klebsiella oxytoca* (KRINKO II) und *Enterobacter cloacae* (KRINKO III) im Abstrich von der Leistenhaut sowie n = 1 Kind mit *Staphylococcus hämolyticus* im Abstrich vom Nabel. Bei den anderen beiden Kindern verblieben die Abstrichuntersuchungen vor und während der NEK negativ. In einem Fall wurde nach Abklingen der Symptome *Klebsiella pneumoniae* (KRINKO II) im Kolonisationsscreening nachgewiesen.

### **3.7 Antiinfektive Therapie**

#### **3.7.1 Dauer antibiotische Therapie**

In der vorliegenden Kohorte erfolgte bei insgesamt 92,5 % der Kinder (296/320) eine antibiotische Therapie. Bei n = 49 Kindern (16,3 %) wurden zusätzlich Antimykotika verabreicht. Für n = 302 Kinder lagen vollständige Daten über die Dauer der einzelnen Antibiotikazyklen vor. Bei Betrachtung des gesamten NICU-Aufenthaltes erhielten die VLBWI im Median kumulativ eine antibiotische Therapie an insgesamt sieben Lebenstagen (IQR 12, Minimum-Maximum 0-125 Tage). Bei n = 252 Kindern (83,4 %) wurden Antibiotika ab dem ersten Lebenstag verabreicht (initiale Antibiotikatherapie). Die mediane Behandlungsdauer des initialen Antibiotikazyklus lag bei fünf Tagen (IQR 4, Minimum-Maximum 0-60).

Für n = 41 KRINKO I-besiedelte VLBWI lagen vollständige Daten über die Dauer der Antibiotikazyklen vor. Es zeigte sich, dass KRINKO I-besiedelte Kinder im Median sieben Tage mit Antibiotika behandelt wurden (IQR 23, Minimum-Maximum 0-125 Tage), sodass sich kein signifikanter Unterschied in der kumulativen Behandlungsdauer von Kindern mit oder ohne Besiedlung durch MRE feststellen ließ (Mann-Whitney-U-Test: p-Wert = 0,390). Auch im Hinblick auf die Dauer des initialen Antibiotikazyklus ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen: Sowohl Kinder mit als auch ohne Besiedlung durch MRE erhielten im Median die ersten fünf Lebenstage eine antibiotische Therapie.

#### **3.7.2 Prolongierte initiale Antibiotikatherapie**

Im Folgenden wird betrachtet, wie viele VLBWI eine prolongierte initiale Antibiotikatherapie (mehr als sieben Lebenstage) erhielten und ob diese mit dem Auftreten von KRINKO-Gruppen Erregern im weiteren stationären Verlauf (Erstnachweis nach der ersten Lebenswoche) assoziiert ist.

Achtundsechzig VLBWI (22,5 %) erhielten eine prolongierte initiale antibiotische Therapie. Es zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen dem Erhalt einer prolongierten initialen Antibiotikatherapie mit dem Auftreten von MRE (KRINKO I) nach der ersten Lebenswoche (17,9 % KRINKO I-besiedelte VLBWI mit prolongierter Initialtherapie vs. 13,5 % KRINKO I-besiedelte VLBWI ohne prolongierte Initialtherapie, p-Wert = 0,384 [Chi-Quadrat-Test]). Dagegen ließen sich bei Kindern mit prolongierter Initialtherapie signifikant häufiger KRINKO II (61,2 % vs. 44,3 %, p-Wert = 0,018) als auch KRINKO III-

Erreger (47,8 % vs. 24,3 %, p-Wert < 0,001) im Verlauf nachweisen als bei Kindern ohne prolongierte Initialtherapie.

### **3.7.3 Antenatale Antibiotikatherapie der Mütter**

Bei 45,0 % der VLBWI (144/320) hatten die Mütter eine antibiotische Therapie innerhalb von vier Wochen vor Geburt (antenatale Antibiotikatherapie) erhalten. Bei 30,9 % der Frauen (99/320) erfolgte eine antenatale Therapie mit einem Cephalosporin. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich weder für den Erhalt einer antenatalen Antibiotikatherapie generell (16,7 % vs. 13,1 %, p-Wert = 0,377) noch für die pränatale Gabe von Cephalosporinen (18,2 % vs. 13,2 %, p-Wert = 0,244) eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten von MRE im stationären Verlaufs bei den Kindern der antibiotisch behandelten Mütter.

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über das Vorkommen von klinisch bzw. infektionsepidemiologisch besonders relevanter pathogener Erreger bei VLBWI und deren Müttern. Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) empfiehlt ein wöchentliches Kolonisationsscreening dieser Erreger bei allen intensivmedizinisch betreuten Neugeborenen. In dieser Arbeit liegt der Fokus auf der individualmedizinischen Datenauswertung bezüglich vertikaler Übertragung, postnataler Kolonisationsdynamik sowie dem Auftreten von systemischen Infektionen durch diese sogenannten KRINKO-Erreger. Es wurden folgende wesentlichen Erkenntnisse gewonnen:

1. Bei 17,5 % der Mütter wurden KRINKO-Erreger prä- bzw. perinatal in Cervix-, Vaginal- und/oder Uterusabstrichen nachgewiesen. Bei 2,7 % aller Mutter-Kind-Paare wurden KRINKO-Erreger vertikal übertragen.
2. Kinder, deren Mütter mit Erregern (KRINKO- und andere Erreger) besiedelt waren, als auch Kinder, bei denen sich eine vertikale Erregerübertragung nachvollziehen ließ, erkrankten signifikant häufiger an einer EOS. Eine vertikale Erregerübertragung war zudem mit dem Auftreten von frühen LOS-Episoden in den ersten zwei Lebenswochen assoziiert.
3. Bei insgesamt 67,4 % der VLBWI wurde eine Kolonisation mit mindestens einem KRINKO-Erreger festgestellt. Diese ließen sich vor allem in der fünften bis sechsten Lebenswoche initial nachweisen. Bei 14,7 % der Kinder wurden multiresistente Erreger (MRE), die zur KRINKO-Gruppe I gehören, nachgewiesen. Bei 3,1 % der Kohorte ließ sich ein Hinzukommen von Resistenzen bei vorab multisensiblen, kolonisierenden Erregerspezies beobachten.
4. 1,3 % der VLBWI entwickelten eine kulturgesicherte LOS-Episode durch KRINKO-Erreger. Die Mehrheit der KRINKO-kolonisierten Kinder entwickelten keine Infektion im Verlauf.

#### 4.1 Strukturelle Vergleichbarkeit

Die klinischen Charakteristika der hier vorliegenden Kohorte entsprechen den Angaben anderer mono- als auch multizentrischer VLBWI-Kohortenstudien [66, 132, 143, 184]. Während der Anteil von VLBWI mit fokaler intestinaler Perforation (FIP) im Bereich anderer vergleichbarer Studienergebnisse lag [30, 143], wiesen in der vorliegenden Kohorte weniger Kinder eine IVH auf als in anderen VLBWI-Kohorten [66, 92, 143, 184]. Die epidemiologischen Ergebnisse zur EOS, LOS und NEK werden in den folgenden Kapiteln diskutiert.

Die Gesamtmortalität lag mit 5,3 % im Bereich vergleichbarer VLBWI-Kohorten (1,0 % - 7,3 %) [30, 183, 187]. Die Sepsis bedingte Mortalität als auch die NEK assoziierte Mortalität lagen mit 2,2 % bzw. 0,3 % im Bereich der Angaben anderer aktueller Studien aus Deutschland [92, 184].

#### 4.2 Mütterliches Erregerspektrum

Für die vorliegende VLBWI-Kohorte zeigte sich, dass bei 57,2 % der Mütter mindestens eine prä- bzw. perinatale Abstrichentnahme erfolgte. Im Beobachtungszeitraum der hier vorliegenden Untersuchung wurde entgegen der KRINKO-Empfehlung kein routinemäßiges Abstrichscreening auf MRGN-Erreger oder MRSA bei allen Schwangeren mit drohender Frühgeburt durchgeführt [46]. Eine Umfrage in Thüringen ergab, dass die Empfehlung für ein solches Screening von der überwiegenden Mehrheit der befragten Perinatalzentren ebenfalls nicht umgesetzt wird [46]. Die hier vorliegenden prä- sowie perinatalen Abstrichuntersuchungen (Vaginal-, Cervix- und/oder Uterusabstriche) erfolgten als Teil der klinischen Praxis bei bestimmten Indikationen (früher vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehentätigkeit, Cervixinsuffizienz sowie Verdacht auf eine intrauterine Infektion und/oder Inflammation) [55]. Das mütterliche Erregerspektrum wurde vor allem von Erregern der Rektovaginalflora wie *E. coli*, *Ureaplasma* spp. sowie Enterokokken dominiert. Studien, die das gesamte mütterliche Erregerspektrum von VLBWI erfassen, sind begrenzt. In einer vergleichbaren Studie aus Holland wurde bei etwa der Hälfte der Mütter eine zervikovaginale Erregerkolonisation anhand von routinemäßigen Screeningabstrichen nachgewiesen [220]. Während sich das hier nachgewiesene Erregerspektrum mit dem der genannten Studie deckt, liegt der Anteil an Müttern mit positiven Erregernachweisen in der hier vorliegenden Kohorte höher (70,0 %). Vor dem Hintergrund, dass einige der hier

vorliegenden Abstrichindikationen (Verdacht auf Chorioamnionitis) mit Vorliegen einer zervikovaginalen Besiedlung oder infektiösen intraamnialen Prozessen assoziiert sein können [17], erscheint der gezeigte höhere Anteil besiedelter Mütter plausibel. Zusätzlich zu den von Van Mechelen *et al.* durchgeführten Vaginal- und Cervixabstrichen wurden für die hier vorliegende Auswertung zudem die Ergebnisse von Uterusabstrichen berücksichtigt [220], da auch in diesen Fällen eine vertikale Transmission der dorthin aszendierten Erreger auf das ungeborene Kind in Frage kommt [172, 196].

KRINKO I-, KRINKO II- bzw. KRINKO III-Erreger ließen sich bei insgesamt 1,1 %, 12,0 % bzw. 5,5 % der Frauen nachweisen. Vergleichbare Studien zum Vorkommen von KRINKO-Erregern bei Müttern von VLBWI sind nicht vorhanden. Bei den nachgewiesenen MRE (KRINKO I) handelte es sich in beiden Fällen um ESBL-bildende 3MRGN-Erreger. Weist ein Gram-negativer Erreger den Resistenzmechanismus der ESBL-Bildungsfunktion auf, gilt er laut MRGN-Definition für die neonatologische und pädiatrische Patientenpopulation mindestens als 2MRGN-Erreger [121]. In anderen Studien zeigten sich in Abhängigkeit der Region und Nation allgemein höhere mütterliche ESBL-Kolonisationsraten. Während in Israel bei 17,8 % bis 21,5 % der Mütter von intensivmedizinisch betreuten Frühgeborenen ESBL-produzierende *Enterobacterales* in rektovaginalen Abstrichen nachgewiesen wurden [43, 226], zeigte sich unter norwegischen Schwangeren der 36. SSW eine ESBL-Kolonisationsrate von 2,9 % [176]. In einer Untersuchung an zwei NICUs der Charité in Berlin ließen sich bei 11,1 % der Mütter von VLBWI *Enterobacterales* mit ESBL-Bildungsfunktion nachweisen [49]. Dabei ist zu beachten, dass bei den Frauen der genannten Studie ein Erregerscreening anhand von Rektalabstrichen durchgeführt wurde. Während einige Studien den mütterlichen ESBL-Kolonisationsstatus ebenfalls anhand von Rektalabstrichen erfassten, erfolgte in anderen entsprechend der hier vorliegenden Untersuchung die Auswertung von Abstrichen des Vaginaltrakts [31, 37]. Da es sich bei *Enterobacterales* um darmkolonisierende Erreger handelt [122], ist mit einer höheren Detektionsrate anhand von Rektalabstrichen als anhand der hier ausgewerteten Abstrichen von Vagina, Cervix und Uterus zu rechnen. Die mikrobiologische Untersuchung von Vaginalabstrichen (entsprechend KRINKO-Empfehlung [121]) bzw. Abstrichen des Geburtskanals scheint insbesondere für die klinische Risikoabschätzung einer vertikalen Transmission auf das Kind plausibel. Denkel *et al.* stellten fest, dass ein positiver rektaler ESBL-Kolonisationsstatus der Mutter den wichtigsten unabhängigen Risikofaktor für die Kolonisation von VLBWI mit ESBL-

produzierenden Erregern darstellt [49]. In der hier vorliegenden Auswertung zeigte sich, dass VLBWI von Müttern mit positivem Besiedlungsstatus signifikant häufiger eine EOS entwickelten (26,8 % vs. 11,2 %, p-Wert = 0,037) als Neugeborene von Müttern mit negativem Besiedlungsstatus. Vor dem Hintergrund einer Kosten-Nutzen-Abwägung sollten zukünftige, groß angelegte Kohortenstudien untersuchen, ob ein mikrobielles Routinescreening bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt zu einem verbesserten infektiologischen Outcome bzw. zu einer Reduktion der neonatalen Morbidität sowie Mortalität führt. Zudem sollte geprüft werden, ob ein mütterliches MRGN-Screening anhand von Rektalabstrichen dem bislang durch die KRINKO empfohlenen Screening anhand von Vaginalabstrichen überlegen wäre [121].

Eine Limitation bezüglich des hier gezeigten Vorkommens mütterlicher MRE stellt die Anwendung der MRGN-Definition für Erwachsene im Rahmen der mikrobiologischen Routinediagnostik der maternalen Abstrichproben dar. Gram-negative Erreger mit Resistenzen gegen Acylureidopenicillinen sowie 3. oder 4. Generations-Cephalosporinen, die für die neonatologische und pädiatrische Patientenpopulation als 2MRGN definiert sind [121], wurden für die mütterlichen Abstrichproben dagegen nicht als MRGN-Erreger eingestuft. Die Resistenztestung auf eine ESBL-Bildungsfunktion erfolgte nur bei positiver MRGN-Einstufung der mütterlichen Erreger. Somit lässt sich nicht ausschließen, dass es sich bei einigen der als sensibel ausgewiesenen Erregern um 2MRGN-Erreger mit eventueller ESBL-Bildungsfunktion handelte.

Interessanterweise werden viele der hier bei den Müttern nachgewiesenen KRINKO-Erreger (vor allem *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. sowie *Serratia marcescens*) eher als üblicherweise horizontal und nicht als vertikal übertragene Erreger eingeordnet [122, 162]. Deren Nachweis in mütterlichen Abstrichen impliziert das Risiko einer vertikalen Übertragung auf das Kind mit der Gefahr einer EOS oder frühen LOS-Episode durch diese besonders relevanten Infektionserreger [37, 236]. Ein Großteil dieser Erreger stellen aufgrund von Problemen bei der antibiotischen Therapie eine ernst zu nehmende Bedrohung insbesondere für Frühgeborene dar [122]. So weisen beispielsweise Erregerspezies wie *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* sowie *Serratia marcescens* intrinsische Resistenzen gegen Ampicillin auf [45, 199, 233]. Dieses Aminopenicillin stellt einen der beiden an deutschen NICUs standardmäßig verwendeten Wirkstoffe der empirischen Antibiotikatherapie (Ampicillin plus Gentamicin) bei Verdacht auf EOS dar [134]. Die genannten Spezies werden somit nur bedingt durch

diese, ebenfalls an der NICU Lübeck angewendete, Kombinationstherapie abgedeckt [122, 236]. Auch gegen die hier im Vaginaltrakt nachgewiesenen Erreger *Acinetobacter* spp. sowie *Pseudomonas aeruginosa* zeigt dieses Therapieschema keine ausreichende Wirkung [122]. Die fatalen Folgen einer nicht adäquaten Firstline-Therapie zeigen sich beispielhaft anhand eines Falles dieser Kohorte, bei dem das Kind im Rahmen einer foudroyant verlaufenden EOS, verursacht durch einen perinatal übertragenen *Pseudomonas aeruginosa*, trotz Therapieeskalation am vierten Lebenstag verstarb. In anderen Studien zeigte sich, dass eine Infektion durch *Pseudomonas* spp. die höchste pathogenassoziierte Mortalität aufweist [84, 92]. Neben dem Nachweis therapeutisch problematischer Bakterien, ließen sich bei 16,4 % der Mütter Pilze (*Candida* spp.) in prä- bzw. perinatalen Abstrichproben isolieren. Die empirisch verabreichte antibiotische Firstline-Therapie zeigt im Falle einer invasiven Pilzinfektion keine Wirkung [196, 236].

### **4.3 Vertikale Erregerübertragung**

In der hier vorliegenden Kohorte ließ sich bei 17,6 % der VLBWI eine vertikale Übertragung der mütterlichen Erreger auf das Kind nachvollziehen. Es zeigte sich, dass bei der überwiegenden Mehrheit der Mutter-Kind-Paare (81,3 %) mit positiver vertikaler Erregertransmission die Entbindung via Sectio erfolgte. Da bei Kaiserschnittentbindung eine vertikale Übertragung während der Passage durch den Geburtskanal ausbleibt, kann mehrheitlich von einer bereits intrauterinen Kolonisation der Kinder mit mütterlichen Erregern ausgegangen werden.

In der vorliegenden Auswertung galt eine vertikale Übertragung als stattgehabt, wenn bei einem Mutter-Kind-Paar dieselbe Erregerspezies in prä- bzw. perinatalen Abstrichproben der Mutter als auch in postnatalen Abstrichproben des Kindes isoliert wurde. Um möglichst alle für eine vertikale Übertragung in Frage kommenden Erreger zu erfassen, wurden die mütterlichen Abstrichproben der letzten vier Wochen vor sowie während der Geburt entnommene Abstrichproben berücksichtigt, was dem betrachteten Zeitraum anderer Studien entspricht [28, 30]. Für die Kinder gingen die Ergebnisse aller innerhalb der ersten zwei Lebenswochen entnommenen, mikrobiologisch untersuchten Materialien in die vorliegende Auswertung mit ein. Während die Mehrheit an Studien einen begrenzteren Zeitraum zur Detektion vertikal übertragener Erreger in kindlichen Abstrichproben wählten, berücksichtigten andere Untersuchungen Erregernachweise, die auch nach den ersten zwei Lebenswochen auftraten [30, 31, 188]. Im Zuge der Auswertung der Mutter-Kind-Paare

zeigte sich, dass sich ein Großteil der übereinstimmenden Erregerspezies innerhalb der ersten zwei Lebenswochen beim Kind nachweisen ließ. Um eine Unterschätzung der Rate an vertikal übertragenen Erregern als mögliche Konsequenz eines kürzer gewählten postnatalen Zeitraums zu vermeiden, schien die Betrachtung der ersten zwei Lebenswochen am geeignetsten. Bei dreizehn Kindern traten übereinstimmende maternale Erregerspezies nach den ersten zwei Lebenswochen auf und wurden somit nicht als vertikal übertragen gewertet. Horizontale Erregertransmissionen scheinen aufgrund der längeren Dauer des NICU Aufenthaltes in diesen Fällen wahrscheinlicher [161, 198]; eine stattgehabte vertikale Erregerübertragung lässt sich jedoch nicht mit Sicherheit ausschließen.

Eine wesentliche diagnostische Limitation im Hinblick auf die vorliegende Untersuchung vertikaler Übertragungen stellt die fehlende Typisierung von Erregerstämmen (bestimmte Subpopulationen der Erregerspezies) dar. Die hier durchgeführte mikrobiologische Routinediagnostik umfasst die Differenzierung der Erreger lediglich bis auf Spezies-Ebene und nicht bis auf Erregerstamm-Ebene. Um mit Bestimmtheit zu wissen, dass ein Erreger von der Mutter stammt, sind molekulare Diagnostikmethoden wie beispielsweise die Pulsfeld-Gelelektrophorese erforderlich. Diese ermöglichen eine genetische Isolat-Analyse auf Stammes-Ebene und können darüber die klonale Identität der bei den Mutter-Kind-Paaren nachgewiesenen Erregerspezies sichern [31, 43, 49]. Bei den hier als vertikal übertragen gewerteten Erregerspezies lässt sich nicht sicher ausschließen, dass es sich um unterschiedliche Stämme handelt. In diesen Fällen würde das beim Kind nachgewiesene Isolat nicht von der Mutter stammen, sondern aus dessen postnatalem Umfeld (horizontale Erregertransmission). Im Median ließen sich die mütterlichen Erregerspezies in postnatalen Abstrichen unmittelbar nach Geburt nachweisen. Trotz fehlender molekularer Sicherung kann in diesen Fällen von einer vertikalen Transmission ausgegangen werden, da das Kind bis zu diesem Zeitpunkt lediglich gegenüber Erregern der mütterlichen Flora exponiert war. Der Anteil an Mutter-Kind-Paaren für die möglicherweise eine falsch positive vertikale Übertragung angenommen wurde, ist in der vorliegenden Auswertung somit als gering einzustufen.

Als weitere Limitationen der vorliegenden Ergebnisse ist die mitunter eingeschränkte Sensitivität der hier durchgeführten kulturellen Routinediagnostik der entnommenen Abstrichproben zu nennen. Zum einen wurde aufgrund des klinischen Settings nicht bei allen Müttern unmittelbar vor bzw. bei Einsetzen der Geburt eine Abstrichprobe entnommen. Es ist nicht auszuschließen, dass im Zeitraum zwischen der zuletzt entnommenen

Abstrichprobe bis zur Geburt eine maternale Erregerkolonisation stattgefunden hat, die dementsprechend nicht miterfasst wurde. Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass die unmittelbar postnatalen kindlichen Kolonisationsabstriche die Erreger aufgrund zu geringer Erregerlast noch nicht detektieren können. Da jedoch für die Auswertung der vertikalen Erregertransmission nicht nur die postnatalen Abstrichergebnisse, sondern alle mikrobiellen Folgeuntersuchungen der ersten zwei Lebenswochen berücksichtigt wurden, kann davon ausgegangen werden, dass im Zuge einer zunehmenden Erregerlast der Nachweis der von der Mutter stammenden Erreger innerhalb dieses Zeitraums erfolgte. Ferner gilt zu beachten, dass sowohl die Sensitivität der mütterlichen als auch kindlichen mikrobiellen Abstrichuntersuchungen durch eine ungenügende Entnahmetechnik des Probenmaterials eingeschränkt werden kann. In Zusammenschau der genannten Punkte lässt sich nicht ausschließen, dass der Anteil von VLBWI, die mit mütterlichen Erregern besiedelt waren, geringfügig höher liegt, als sich anhand der hier durchgeführten Untersuchung nachvollziehen lässt.

Die am häufigsten vertikal übertragenen Erreger waren *E. coli*, gefolgt von *Candida* spp., die zudem die am häufigsten in mütterlichen Abstrichen nachgewiesenen Erreger darstellten. Insgesamt ließ sich bei 2,7 % der VLBWI eine vertikale Übertragung von KRINKO-Erregern nachvollziehen. In einem Fall (0,5 %) ließ sich die Übertragung eines ESBL-produzierenden MRGN-Erregers (*Klebsiella pneumoniae*) feststellen. In anderen Studien lag der Anteil an VLBWI, die ESBL-produzierende Erreger von der Mutter erhielten, mit 3,1 % [49] bzw. 8,0 % [43] höher als in der hier vorliegenden Untersuchung. Dabei gilt zu beachten, dass in den genannten Untersuchungen ein routinemäßiges perinatales Screening auf ESBL-produzierende Gram-negative Erreger der Schwangeren anhand von Rektalabstrichen durchgeführt wurde [43, 49], die vermutlich mit einer höheren Detektionsrate an ESBL-bildenden *Enterobacterales* einhergehen (siehe oben).

Bei zwei Mutter-Kind-Paaren wurden in den kindlichen Abstrichen 2MRGN-Erreger (ohne ESBL-Bildungsfunktion) isoliert, während die entsprechenden Erregerspezies in den mütterlichen Abstrichproben als sensibel ausgewiesen wurden. In diesen Fällen lässt sich vermuten, dass es sich bei den mütterlichen Erregerspezies ebenfalls um 2MRGN-Erreger handelte, die aufgrund der Anwendung der MRGN-Definition für Erwachsene im mikrobiologischen Befundbericht nicht als solche ausgewiesen wurden (siehe oben) [119]. Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass die vormals sensiblen mütterlichen Erreger im Verlauf Resistenzen erworben haben. Die Anwendung von Antibiotika wie beispielsweise

Cephalosporinen kann zu einer Induktion bestimmter Resistenzmechanismen führen [122, 239]. In beiden genannten Fällen erhielten die Mütter vor Geburt eine antibiotische Therapie mit Cephalosporinen. Ein Zusammenhang lässt sich aufgrund der niedrigen Fallzahl und der diagnostisch limitierten Resistenzmechanismus-Analyse anhand der hier vorliegenden Untersuchung nicht zeigen. Eine signifikante Assoziation zwischen einer antenatalen Antibiotikatherapie der Mutter mit Cephalosporinen und dem postnatalen Auftreten von MRE ließ sich in der hier vorliegenden Kohorte nicht feststellen (p-Wert = 0,244). Zukünftige Studien sollten einen möglichen Einfluss einer antenatalen Antibiotikatherapie auf das postnatale Auftreten MRE anhand größerer Kohorten untersuchen.

In der hier untersuchten Kohorte zeigte sich, dass die Neugeborenen mit nachvollziehbarer vertikaler Erregertransmission signifikant häufiger an eine EOS (36,7 % vs. 17,1 %, p-Wert = 0,015) als auch signifikant häufiger eine LOS-Episode mit Erkrankungsbeginn innerhalb der ersten zwei Lebenswochen (31,3 % vs. 15,3 %, p-Wert = 0,022) entwickelten. Vergleichbare Studien, die den Einfluss einer vertikalen Transmission auf das Auftreten einer EOS oder frühen LOS untersuchen, sind nicht vorhanden. In einer monozentrischen Untersuchung am Universitätsklinikum Halle erkrankten VLBWI mit positivem Erregernachweis in unmittelbar nach Geburt entnommenen Abstrichproben signifikant häufiger an einer EOS als Kinder ohne Erregernachweis in initialen Abstrichproben [87]. Die Autoren postulieren, dass die unmittelbar postnatal nachgewiesenen Erreger mit hoher Wahrscheinlichkeit von der Mutter stammen; in der genannten Studie lagen jedoch keine Ergebnisse maternaler Abstrichproben vor [87]. In der hier vorliegenden Kohorte ließ sich bei 17,5 % der Neugeborenen eine Besiedlung unmittelbar nach Geburt feststellen. Jedes zehnte Kind war mit einem Gram-negativen Erreger besiedelt. Während Haase *et. al* von einer insgesamt deutlich höheren Rate an postnatal besiedelten VLBWI berichten (45 %), ähnelt sich der Anteil von VLBWI mit initialer Besiedlung durch Gram-negative Erreger. Dabei ist zu beachten, dass an der NICU Halle zusätzlich zu den hier durchgeführten initialen Abstrichproben von Ohr, Rachen und Anus die routinemäßige Entnahme von Nabelabstrichen erfolgte, anhand derer sich die postnatalen Erreger am häufigsten nachweisen ließen [87]. Studien, die zeigen, welche Erreger sich in unmittelbar nach Geburt entnommenen Abstrichproben nachweisen lassen, sind limitiert. Das hier nachgewiesene Erregerspektrum der postnatalen Abstriche wird hauptsächlich von Erregern der mütterlichen Rektovaginalflora bestimmt und deckt sich mit dem der VLBWI-Kohorte der NICU Halle [87]. Während Neugeborene mit positivem Erregernachweis in postnatalen

Abstrichen signifikant häufiger an einer EOS erkrankten (36,4 % vs. 13,6 %, p-Wert < 0,001), traten frühe LOS-Episoden (Erkrankungsbeginn innerhalb der ersten zwei Lebenswochen) zwar tendenziell, jedoch nicht signifikant häufiger auf (21,6 % vs. 15,5 %, p-Wert = 0,318). Beide Beobachtungen entsprechen den von Haase *et al.* berichteten Ergebnissen [87]. Es bedarf größer angelegter Kohortenstudien, die den Einfluss einer vertikalen Transmission als möglichen Risikofaktor für das Auftreten früher neonataler Septitiden untersuchen.

#### 4.4 Kindliches Erregerspektrum

Die Auswertung der mikrobiellen Untersuchungen der kindlichen Kolonisationsmaterialien ergab, dass rund die Hälfte der Kohorte (49,2 %) während des stationären Verlaufs mit mindestens einem KRINKO II-Erreger besiedelt war. KRINKO I bzw. KRINKO III-Kolonisationen ließen sich dagegen bei deutlich weniger Kindern nachweisen (14,7 % bzw. 27,6 %). In einer multizentrischen Kohortenstudie aus Deutschland zeigten sich mit 15,3 % bzw. 34,7 % höhere KRINKO I sowie KRINKO III-Kolonisationsraten für intensivmedizinisch betreute Frühgeborene (Gestationsalter < 32 SSW). Bubser *et al.* sahen von einer Auswertung der KRINKO II-Gruppe aufgrund einer zu hohen Heterogenität der Erregernachweise zwischen den teilnehmenden Studienzentren ab. Es gilt zu beachten, dass in der genannten Studie die wöchentlichen Screening-Ergebnisse (Rachen- und Analabstriche) allein für den ersten postnatalen Lebensmonat (bis Lebenstag 35) erfasst wurden. Bei Betrachtung des entsprechenden Zeitraums zeigten sich in der hier untersuchten Kohorte eine deutlich niedrigere Anzahl von KRINKO I bzw. KRINKO III kolonisierten VLBWI (9,4 % bzw. 17,5 %) als von Bubser *et al.* berichtet [30]. In anderen, monozentrischen Studien aus Deutschland zeigte sich ein ähnlicher Anteil an mit MRE besiedelten VLBWI [10, 132]. Dabei gilt zu beachten, dass in den genannten Untersuchungen der Beobachtungszeitraum der VLBWI entsprechend der NEO-KISS-Surveillance mit Erreichen eines Gewichtes von 1800 g endete [156] und nachfolgend auftretende Kolonisationen nicht erfasst wurden [10, 132]. Dies begründet auch die in den aktuellen NEO-KISS-Referenzdaten im Vergleich niedriger bezifferten MRE-Kolonisationsraten [116]. In der von Lindner *et al.* durchgeführten Studie entsprach die genannte Zäsur bei 1800 g einer medianen Surveillance-Dauer von 41 Tagen pro VLBWI [132]. Für die hier vorliegende Auswertung wurde dagegen der gesamte NICU-Aufenthalt mit einer medianen Dauer von 63 Tagen pro VLBWI betrachtet. Dies beeinträchtigt die Vergleichbarkeit der hier erhobenen Daten mit den NEO-KISS Referenzdaten bzw. mit

Studien, die einen eingeschränkten Beobachtungszeitraum aufweisen [10, 116, 132]. Eine lange Hospitalisierungsdauer gilt als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von MRE [63, 122, 140]. Im Median ließen sich die KRINKO I sowie KRINKO II-Erreger an Lebenstag 33 initial nachweisen, während der Erstnachweis von KRINKO III-Erregern im Median an Lebenstag 36 erfolgte. Über ein Drittel der MRE (37,7 %) wurden nach Vollendung des ersten Lebensmonats nachgewiesen. In Anbetracht des hier als auch in anderen Studien gezeigten nicht unerheblichen Anteils MRE mit spätem Erstnachweis kann von einer Unterberichterstattung bezüglich des Vorkommens MRE im Rahmen der NEO-KISS-Surveillance ausgegangen werden [30, 184]. Zukünftige Untersuchungen zur Epidemiologie MRE bzw. anderer relevanter Infektionserreger bei intensivmedizinisch betreuten Frühgeborenen sollten erwägen, entsprechend der hier vorliegenden Arbeit, den gesamten stationären Aufenthalt zu betrachten.

Bei Betrachtung der postnatalen Besiedlungskinetik ließ sich feststellen, dass die größte Anzahl an Erstnachweisen von KRINKO I als auch KRINKO II-Erregern in die fünfte Lebenswoche fielen. KRINKO III-Erreger wurden vorwiegend in der zweiten Lebenswoche initial nachgewiesen. Andere, vergleichbare Studien, die die Besiedlungskinetik der verschiedenen KRINKO-Erreger darstellen, sind in der Literatur bislang kaum vorhanden. In der von Bubser *et al.* durchgeführten multizentrischen Kohortenstudie fielen die Erstnachweise der KRINKO III-Erreger ebenfalls überwiegend in die zweite Lebenswoche. Die KRINKO I-Erstnachweise erfolgten in der genannten Studie dagegen tendenziell früher [30]. In einer anderen monozentrischen Studie aus Deutschland lag der mediane Zeitpunkt des Erstnachweises von MRGN-Erregern wiederum später als in der hier untersuchten Kohorte. Schöndorf *et al.* stellten in der genannten Untersuchung fest, dass der Tag des Erstnachweises eines MRGN-Erregers signifikant später erfolgte, je länger Carbapeneme (Breitspektrumantibiotika mit Wirksamkeit gegenüber MRGN-Erregern) angewandt wurden [183, 184]. Lindner *et al.* berichten von einem signifikant selteneren Nachweis fakultativ pathogener Erreger in Kolonisationsabstrichen, die während antibiotischer Therapie entnommen wurden [132]. Die genannten Punkte könnten auf eine herabgesetzte Sensitivität bzw. eingeschränkte Aussagekraft des Kolonisationsscreenings unter Therapie mit Breitspektrumantibiotika hindeuten. Es ist nicht auszuschließen, dass eine vorliegende MRGN-Kolonisation des Darms aufgrund falsch negativer Screening-Ergebnisse unentdeckt bleibt. Eine undetektierte MRGN-Kolonisation könnte aufgrund nicht eingeleiteter zusätzlicher Hygiene- bzw. Barriere-Maßnahmen eine horizontale

Transmission und Weiterverbreitung der MRE nach sich ziehen [14, 122]. Zukünftige Studien sollten prüfen, ob sich eine möglicherweise bestehende MRGN-Besiedlung des Darms unter Gabe von Breitspektrumantibiotika anhand der herkömmlichen Analabstriche des Kolonisationscreenings nicht detektieren lässt. Die Verwendung von möglichst sensitiven Diagnostikverfahren wie molekularer Mikrobiomanalysen mit Fähigkeit zur Resistenztestung sollten dafür in Betracht gezogen werden.

Der hier gezeigte hohe Anteil von KRINKO I bzw. KRINKO II-Erreger Erstnachweisen in der fünften Lebenswoche könnte als Ausdruck einer Zunahme horizontaler Erregerübertragungen in diesem Zeitraum gewertet werden. Horizontale Erregertransmissionen lassen sich aufgrund der hier durchgeführten klinischen mikrobiologischen Routinediagnostik lediglich vermuten. Um das Auftreten horizontaler Erregertransmission nachweislich zu sichern, ist eine Typisierung der nachgewiesenen Spezies auf Erregerstamm-Ebene notwendig. Es bedarf Studien, die das Vorkommen horizontaler Erregerübertragungen bzw. Kolonisationsclustern auf der NICU unter Verwendung geeigneter molekularer Diagnostikverfahren wie beispielsweise der Pulsfeld-Gelelektrophorese untersuchen.

Um die Gesamtheit der kolonisierenden KRINKO-Erreger zu erfassen, wurden in der hier durchgeführten Untersuchung neben den Ergebnissen des routinemäßigen Kolonisationscreenings auch andere, nicht invasiv entnommene Materialien wie beispielsweise Bindehaut-, Nabel-, Leistenabstriche sowie Mekonium- und Stuhlproben berücksichtigt. Ein positiver Erregernachweis in diesen Materialien zeigt ebenfalls eine Kolonisation des Kindes durch den jeweiligen Erreger an [122, 161]. Die genannten Materialproben sind nicht Teil des wöchentlichen Kolonisationscreenings, sondern werden im klinischen Setting bei Infektionsverdacht zur mikrobiologischen Diagnostik eingeschickt. Die Auswertung ergab, dass sich MRE zu 25,4 % initial in Stuhlproben nachweisen ließen. In Zusammenschau wurden insgesamt 56,6 % der nachgewiesenen MRE in Analabstrichen (Screening) und/oder Stuhlproben detektiert. Dies verdeutlicht die übergeordnete Rolle des unteren Gastrointestinaltrakts als Reservoir für kolonisierende MRE. Es stellt sich die Frage, ob eine Hinzunahme von regelmäßigen Untersuchungen von Stuhlproben in das wöchentliche Abstrichscreening zu einer verbesserten Sensitivität bezüglich der Detektion von Darm kolonisierenden MRGN-Erregern führen würde.

Die Auswertung aller nicht invasiv entnommenen Materialien limitiert die Vergleichbarkeit mit Kolonisationsraten anderer Studien aus Deutschland, die sich lediglich auf die Ergebnisse des Kolonisationscreenings beziehen [10, 30, 132]. Durch die alleinige Betrachtung der Screening-Ergebnisse besteht jedoch die Möglichkeit, dass Erreger, die nicht im Rahmen des Kolonisationscreenings nachgewiesen werden, unberücksichtigt bleiben. Im Protokoll zur NEO-KISS-Surveillance wird bezüglich der Erfassung von MRE-Kolonisationen keine Einschränkung auf Rachen- und Analabstriche getroffen [156]. Das hier gewählte Vorgehen stellt im Hinblick auf die Zielsetzung, möglichst alle Kolonisationen durch relevante Infektionserreger zu erfassen, einen wesentlichen Vorteil der vorliegenden Arbeit dar. Das ähnliche bzw. geringere Vorkommen von MRE in der hier vorliegenden Kohorte im Vergleich zu anderen Studien, die die MRE lediglich anhand von routinemäßigen Rachen- und Analabstrichen in einem eingeschränkten Beobachtungszeitraum erfassten, erschien unerwartet [10, 30]. Besiedelte Neugeborene stellen das Hauptreservoir für die überwiegend horizontal übertragenen MRE auf der NICU dar [93, 122]. Durch eine Isolierung besiedelter oder infizierter Patient\*innen, einer sachgerechten Durchführung der Hände- sowie intermittierenden Umgebungsinfektion lassen sich Transmissionen dieser Erreger vermeiden [14]. Somit könnte ein Grund für die vergleichsweise niedrigere Rate an MRE an der NICU Lübeck eine strengere Umsetzung der genannten basishygienischen Maßnahmen durch das Personal und Angehörige sein.

In der vorliegenden Arbeit stellte 2MRGN das am häufigsten nachgewiesene Resistenzprofil unter den MRE dar, was den Ergebnissen anderer Studien entspricht [10, 116, 239]. Jeder zehnte VLBWI (10,0 %) war mit einem 2MRGN-Erreger besiedelt; bei alleiniger Betrachtung von Rachen- und Analabstrichen ließ sich bei 7,2 % der VLBWI eine 2MRGN-Kolonisation feststellen. Lindner *et al.* berichten von einem ähnlichen Anteil an 2MRGN-kolonisierten VLBWI (10,0 %) [132], während in den aktuellen NEO-KISS-Referenzdaten eine niedrigere 2MRGN-Kolonisationsrate angegeben ist (6,4 %) [116]. Neben dem unumstrittenen Nutzen der basishygienischen Maßnahmen sind die zusätzlich durch die KRINKO empfohlenen Barriere-Maßnahmen wie das Tragen von Einmalkitteln und Einmalhandschuhen insbesondere im Umgang mit 2MRGN-besiedelten Kindern Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion [121]. Der hier gezeigte nicht unerhebliche Anteil 2MRGN-besiedelter VLBWI verdeutlicht die Relevanz, die bislang empfohlenen, aufwändigen, mit einem hohen Ressourcen Verbrauch verbundenen Barriere-Maßnahmen für diese Kinder kritisch zu hinterfragen [121]. Die optimalen Hygienemaßnahmen für

2MRGN-besiedelte Früh- und Neugeborene werden derzeit im Rahmen einer prospektiven multizentrischen cluster-randomisierten Studie (BALTIC – *Barrier protection to lower transmission and infection rates with Gram-negative bacteria in preterm children – 2MRGNProtect-Studie*) in Form eines Kooperationsprojektes der Universitätskliniken Würzburg und Lübeck unter der Projektleitung von Prof. Härtel untersucht.

In der hier vorliegenden Kohorte waren 5,6 % aller VLBWI mit dem Erreger *A. baumannii* besiedelt, was der von Lindner *et al.* berichteten Nachweishäufigkeit (5,8 %) entspricht [132]. Andere Erregerspezies des sogenannten *A. baumannii*-Komplexes wie *A. pittii* oder *A. nosocomialis* wurden nicht nachgewiesen [122, 167]. Der Nachweis von *A. baumannii* gilt in Anbetracht seines epidemischen Potenzials und zunehmender Resistenzentwicklung als besonders problematisch [122, 167]. Die überwiegende Mehrheit der in Deutschland nachgewiesenen *A. baumannii*-Isolate weisen intrinsische Resistenzen gegenüber den antibiotischen Leitsubstanzen Piperacillin (Acylureidopenicilline) und Cefotaxim/Ceftazidim (3./4. Generations-Cephalosporine) auf [10, 167, 238]. Dies entspricht laut MRGN-Definition für neonatologische oder pädiatrische Patient\*innen der Resistenzkategorie 2MRGN [121]. Die MRGN-Klassifikation von *A. baumannii*-Isolaten erweist sich jedoch aufgrund fehlender Grenzwerte durch das *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* bezüglich der Empfindlichkeitstestung gegenüber Piperacillin sowie Cefotaxim als kompliziert [155, 214]. Aufgrund dieser Definitionslücke wird die Interpretation der Resistenztestung und Angabe des Resistenzprofils von *A. baumannii*-Isolaten im mikrobiologischen Befundbericht in Abhängigkeit vom Labor von Klinik zu Klinik unterschiedlich gehandhabt. Die hier nachgewiesenen *A. baumannii*-Isolate wurden im mikrobiologischen Befundbericht formal nicht als 2MRGN-Erreger ausgewiesen und in der vorliegenden Auswertung entsprechend dem Vorgehen anderer Studien per se nicht als MRE bzw. KRINKO I gewertet [30, 132]. Dennoch gilt es vor dem Hintergrund der intrinsischen Resistenzen aus klinischer Sicht jeden nachgewiesenen *A. baumannii* mindestens als 2MRGN-Erreger anzusehen.

#### **4.5 Resistenzentwicklung**

Das von der KRINKO empfohlene wöchentliche Kolonisationscreening zielt unter anderem darauf ab, Kenntnis über das Hinzukommen anderer KRINKO-Erregerspezies oder neu erworbene Resistenzen einer bereits kolonisierenden Erregerspezies zu erlangen [121]. Bei 3,1 % der Kohorte ließ sich ein Hinzukommen von Resistenzen bei vorab multisensiblen,

kolonisierenden Erregerspezies beobachten. Für 21,3 % aller MRGN-besiedelten Kinder ließ sich eine Kolonisation durch die entsprechende Erregerspezies ohne Resistenzen vor Erstnachweis des jeweiligen MRGN-Erregers feststellen. Die resistenten Isolate wurden im Median 49 Tage nach Erstnachweis der entsprechenden sensiblen Isolate nachgewiesen.

Das Neuauftreten von Resistenzen könnte zum einen als *de novo* Resistenzentwicklung vor dem Hintergrund eines hohen Selektionsdrucks gewertet werden [122]. Bei der Hälfte der hier nachgewiesenen Erreger mit im Verlauf auftretenden Resistenzen handelte es sich um ESBL-Bildner. ESBL-kodierende Gene können innerhalb einer Erregerspezies, aber auch speziesübergreifend über mobile Plasmide weitergeben werden [122, 239]. In der hier untersuchten Kohorte ließen sich bei zwei Fällen nacheinander auftretende Kolonisationen durch verschiedene ESBL-produzierende Spezies beobachten. Diesen Fällen könnte eine speziesübergreifende Übertragung der ESBL-Bildungsfunktion zu Grunde liegen.

Andere, überwiegend chromosomal kodierte Resistenzenzyme wie der AmpC-Cephalosporinase, die vor allem von *Enterobacter* spp. sowie *Citrobacter* spp. gebildet wird, lassen sich durch die Exposition gegenüber bestimmter Antibiotika (insbesondere Cephalosporinen) induzieren [122, 239]. Bei drei Kindern ließ sich eine Resistenzentwicklung der genannten Erregerspezies zu 2MRGN-Erregern beobachten; zwei der drei Kinder erhielten vor Erstnachweis des multiresistenten Isolates eine Therapie mit einem Cephalosporin (Cefotaxim). Inwiefern deren Resistenz auf einer eventuell induzierten AmpC-Cephalosporinase beruht, lässt sich anhand der hier durchgeführten mikrobiologischen Routinediagnostik nicht beantworten.

Ein anderer Erklärungsansatz für das hier beobachtete Hinzukommen von Resistenzen ist, dass eine Besiedlung durch die jeweiligen MRGN-Isolate nach stattgehabter horizontaler Transmission erfolgte. Die hier durchgeführte kulturelle Routinediagnostik differenziert die Erreger auf Spezies-Ebene, erlaubt jedoch keine Typisierung der Erregerstämme. Somit lässt sich nicht sicher ausschließen, dass es sich bei den MRGN-Isolaten und den entsprechenden vorab kolonisierenden, sensiblen Isolaten um verschiedene Erregerstämme handelt (siehe oben). In diesem Fall wäre von einer stattgehabten horizontalen Übertragung der MRGN-Erreger beispielsweise von einem anderen MRGN-besiedelten Kind auszugehen und nicht von einer *de novo* Resistenzentwicklung eines Erregerstammes. Interessanterweise entwickelte ein mit 2MRGN-*Enterobacter cloacae* (ESBL positiv) besiedeltes Kind, bei dem zuvor bereits ein sensibler *Enterobacter cloacae* nachgewiesen wurde, eine

nachfolgende kulturgesicherte LOS-Episode verursacht durch das sensible *Enterobacter cloacae*-Isolat. Dies verdeutlicht, dass die Entwicklung einer Infektion durch ein kolonisierendes Isolat unabhängig von dessen Antibiotikaresistenz zu sehen ist. Vielmehr zeigt sich die Infektionsrate in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Virulenzfaktoren eines Erregers [122, 177].

Die Studienlage zu *de novo* Resistenzentwicklungen der verschiedenen Erregerspezies und deren prädisponierenden Risikofaktoren auf der NICU sind limitiert [122]. Die in der Neonatologie vielfach verwendeten Breitspektrumantibiotika können insbesondere bei längerer Anwendungsdauer zu einer Selektion von MRE führen [104, 122]. Um einen zu breiten und unangemessenen Einsatz von Antibiotika zu vermeiden, ist eine gezielte und rationale Antibiotikastrategie im Rahmen von *Antibiotic Stewardship* (ABS)-Programmen essenziell [104]. Die Anwendung von ABS-Maßnahmen ist fester Bestandteil im therapeutischen Vorgehen an der NICU Lübeck. Der hier gezeigte nicht unerhebliche Anteil des Neuerwerbs von Resistenzen vorab sensibler Erreger trotz Anwendung von ABS-Strategien zeigt auf, dass die *de novo* Entwicklung von antimikrobiellen Resistenzen eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt [122]. Es bedarf größer angelegter Studien, die mittels geeigneter diagnostischer Verfahren prüfen, wie häufig sich neue Resistenzen bei intensivmedizinisch betreuten Frühgeborenen entwickeln. In Anbetracht des hier gezeigten späten Auftretens bzw. der zeitlichen Latenz, mit der die Resistenzen nach Erstnachweis des sensiblen Erregers nachgewiesen wurden, ist dafür die Betrachtung des gesamten stationären Aufenthaltes notwendig.

Die Zunahme an Antibiotikaresistenzen gilt als globale Bedrohung und stellt weltweit ein bedeutendes Problem auf neonatologischen Intensivstationen dar [129, 145]. In Anbetracht der limitierten Verfügbarkeit von globalen, mikrobiologischen Daten und der hohen regionalen Varianz von Resistenzmustern [108] bedarf es weltweit flächendeckender, detaillierter Surveillance-Studien auf Patientenebene, damit Resistenzentwicklungen kontinuierlich und frühzeitig erkannt werden können [33].

#### **4.6 Sepsis**

In der untersuchten Kohorte erkrankten 25,6 % der VLBWI mindestens einmal an einer klinischen bzw. kulturnegativen Sepsis-Episode, während 12,5 % aller VLBWI eine Blutkultur gesicherte Sepsis aufwiesen. Die Sepsis wird als Blutkultur gesichert bezeichnet,

wenn zusätzlich zu der entsprechenden Klinik der Nachweis eines Erregers in der Blutkultur erfolgt [236]. Im Vergleich zu multizentrischen Beobachtungsstudien aus Deutschland, in der rund 30 % aller VLBWI an einer klinischen Sepsis und rund 13 % an einer Blutkultur gesicherten Sepsis erkrankten, lag die Inzidenz der klinischen Sepsis in der hier untersuchten Kohorte insgesamt etwas niedriger, deckt sich jedoch mit den Inzidenzangaben der aktuelleren Beobachtungsjahre der genannten Studien [92, 115]. Die Beobachtung, dass klinische Sepsis-Episoden deutlich häufiger als kulturgesicherte Episoden auftraten, entspricht den Ergebnissen anderer Studien [92, 115, 122]. Eine allgemein niedrige Rate an positiven Blutkulturen bei Sepsis-Verdacht ist für die neonatologische Patientenpopulation typisch; in der Literatur wird sie nicht selten mit unter 5 % bis maximal 20 % angegeben [35, 122, 229]. In der hier untersuchten Kohorte konnten die Sepsis verursachenden Erreger überdurchschnittlich häufig in Blutkulturen detektiert werden (24 %). Dies könnte unter anderem daran liegen, dass trotz der erschwerten Abnahmebedingungen bei Frühgeborenen, die empfohlene abzunehmende Mindestmenge von 1 ml Blut oft eingehalten werden konnte, wodurch die Wahrscheinlichkeit eines Erregernachweises erhöht wird [104, 236]. Die Sepsis assoziierte Mortalität lag mit 2,2 % im Bereich der Angaben anderer aktueller Studien aus Deutschland [92, 184].

Die retrospektive Erhebung von Sepsis-Daten erfolgte nach den vom Nationalen Referenzzentrum für Surveillance nosokomialer Infektionen entwickelten, deutschlandweit verwendeten NEO-KISS-Kriterien (s. Anhang). Diese klaren Definitionen von Blutkultur-positiver Sepsis, KNS-Sepsis sowie klinischer Sepsis ermöglichten ein einheitliches, standardisiertes Vorgehen bei der Erhebung der hier vorliegenden Sepsis-Daten. Die Erhebung von Sepsis-Daten nimmt viel Zeit in Anspruch. Zudem ist eine lückenlose Dokumentation der klinischen sowie laborchemischen Befunde als auch der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen erforderlich. In Anbetracht der genannten Punkte und der damit einhergehenden Anfälligkeit für fehlerhafte Interpretation scheint der Kulturnachweis eines Erregers als valides Sepsis-Definitionskriterium besonders in groß angelegten, multizentrischen Kohortenstudien nachvollziehbar. Bei Verwendung der positiven Blutkultur als alleiniges Sepsis-Definitionskriterium muss jedoch die Möglichkeit einer falsch positiven Blutkultur im Sinne einer Kontamination, vor allem beim Nachweis von KNS, als Einschränkung bedacht werden [236]. Im Hinblick auf den individualmedizinischen Fokus der vorliegenden Arbeit und vor dem Hintergrund der sehr limitierten Studienlage zu klinischen Sepsis-Episoden finden diese in den folgenden

Auswertungen ebenfalls Berücksichtigung. Die retrospektiv erhobenen Sepsis-Daten wurden aus dem Gesamtkontext der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation, diagnostischen Maßnahmen, mikrobiologischen und laborchemischen Befunden sowie nachfolgenden therapeutischen Maßnahmen generiert. Dafür sind einheitliche Dokumentationsstandards notwendig, die aufgrund des monozentrischen Settings gewährleistet waren. Die überschaubare Fallzahl der Kohorte erlaubte zudem eine lückenlose fachärztliche Validierung der erhobenen Sepsis-Daten. Die bei der Datenerhebung verwendeten Sepsis definierenden NEO-KISS-Kriterien können in der klinischen Praxis bei Infektionsverdacht als Orientierung herangezogen werden, sollen laut NRZ jedoch keinesfalls als endgültige Diagnosekriterien dienen [156]. Folglich erfolgte im klinischen Alltag keine strikte Anwendung dieser Kategorien bei der Diagnosestellung der Sepsis. Eine geringfügige Abweichung der tatsächlichen Anzahl der Sepsis-Episoden von den Erhobenen ist dementsprechend nicht auszuschließen. Andere Studien aus Deutschland verwenden ebenfalls die NEO-KISS-Definitionskriterien [92, 115, 132, 183], sodass deren Anwendung vor dem Hintergrund der einheitlichen Erhebung sowie besseren Vergleichbarkeit der Sepsis-Daten mit anderen Publikationen als vorteilhaft anzusehen ist.

#### **4.6.1 Early-Onset-Sepsis**

In der hier vorliegenden Kohorte entwickelten 17,8 % der VLBWI eine EOS. Auch hier zeigte sich ein deutliches Überwiegen der Fälle mit klinischer bzw. kulturnegativer EOS gegenüber Fällen mit Blutkultur gesicherter EOS (16,6 % vs. 1,3 %). Die kulturgesicherte EOS-Inzidenz der untersuchten Kohorte entspricht den Inzidenzangaben aktueller Kohortenstudien westlicher Industrienationen (1,0 % - 1,4 %) [64, 102, 115]. In der hier vorliegenden Kohorte verstarben 5,4 % der erkrankten VLBWI im Zuge der EOS; die Letalität der EOS lag damit deutlich niedriger als von anderen Autoren berichtet (zwischen 15 % - 36 %) [102, 115, 207, 208, 225]. In einigen Studien wurde eine niedrigere Mortalitätsrate von kulturnegativen im Vergleich zu kulturgesicherten Sepsis-Episoden beobachtet [55, 113]. Die niedrige EOS Letalität könnte dadurch bedingt sein, dass neben den kulturgesicherten auch die kulturnegativen EOS-Fälle berücksichtigt wurden. Bei alleiniger Betrachtung der kulturgesicherten EOS-Fälle in der vorliegenden Kohorte beträgt die EOS-assoziierte Letalität 25 %, was den Ergebnissen anderer Studien entspricht [102, 115, 207, 208, 225].

Interessanterweise zeigte sich, dass EOS positive VLBWI im Verlauf signifikant häufiger eine LOS-Episode entwickelten als VLBWI, die vormals keine EOS aufwiesen (45,6 % vs. 24,7 %, p-Wert = 0,002). Die Studienlage dazu ergibt kein einheitliches Bild: Während die Autoren einer multizentrischen amerikanischen Kohortenstudie davon berichten, dass eine EOS das Risiko für VLBWI eine LOS im Verlauf zu entwickeln nicht erhöht [230], ließ sich in einer multizentrischen Kohortenstudie aus Deutschland die hier festgestellte Assoziation ebenfalls beobachten [115]. Dies könnte daran liegen, dass in der amerikanischen Studie andere Einschlusskriterien sowie Sepsis-Definitionen verwendet wurden [230].

Das Erregerspektrum der EOS bei Frühgeborenen wird normalerweise von anderen Erregern als den hier nachgewiesenen Blutkulturisolaten dominiert. In epidemiologischen Kohortenstudien zur kulturgesicherten EOS werden überwiegend Erreger wie *E. coli*, KNS sowie GBS in Blutkulturen nachgewiesen [102, 115, 208]. Die in dieser Kohorte im Blut nachgewiesenen bakteriellen Pathogene MSSA sowie *Pseudomonas aeruginosa* gelten als deutlich seltenere EOS verursachende Erregerspezies [102, 115, 208, 236]. Der hier erfolgte Nachweis von *Bacillus cereus* im Rahmen einer EOS stellt eine absolute Rarität dar [47, 99]. Es gilt zu beachten, dass die niedrige Fallzahl an kulturgesicherten EOS-Fällen in der hier vorliegenden Kohorte keine repräsentativen Aussagen über die Erregerverteilung zulässt.

Um einen Überblick über das Erregerspektrum der weitaus häufigeren kulturnegativen EOS zu bekommen, wurden die Ergebnisse der unmittelbar nach Geburt entnommenen Abstrichproben (Rachen, Ohr, Anus) ausgewertet: Bei insgesamt 35,1 % der VLBWI mit EOS ließ sich eine Kolonisation feststellen. Als insgesamt dominierender Keim ließ sich *E. coli*, gefolgt von GBS sowie Enterkokken nachweisen. [64, 102, 115, 152, 187]. Das Spektrum als auch die Erregerverteilung entsprach den anhand von Blutkulturen gezeigten mikrobiellen Ergebnissen anderer Studien [63, 102, 115, 208, 236]. Die Beobachtung, dass eine gemischte Kolonisation durch multiple Erreger unmittelbar nach Geburt nur selten auftritt [87, 161], zeigte sich auch in der hier vorliegenden Kohorte. Für kulturnegative EOS-Fälle kann das verursachende Pathogen aufgrund des fehlenden Kulturnachweises zwar nicht sicher benannt werden, die Wahrscheinlichkeit ist jedoch hoch, dass das jeweilige in postnatalen Abstrichproben nachgewiesene Isolat den Infektionserreger darstellt. Der hier gezeigte hohe Anteil von VLBWI mit negativen postnatalen Abstrichergebnissen, die dennoch an einer EOS erkrankten (63,2 %), zeigt, dass man bei Nicht-Nachweis von Erregern nach der Geburt nicht davon ausgehen kann, dass die Neugeborenen keine EOS entwickeln.

#### 4.6.2 Late-Onset-Sepsis

Insgesamt entwickelten 28,4 % der VLBWI während ihres stationären Aufenthaltes mindestens eine LOS-Episode. Die Inzidenz der kulturgesicherten LOS entspricht mit 11,6 % damit den Inzidenzangaben anderer aktueller Studien aus Deutschland (10 % - 14 %) [10, 30, 92, 115]. Bei 16,9 % der VLBWI wurde mindestens eine klinische bzw. kulturnegative LOS-Episode diagnostiziert. Das Überwiegen klinischer LOS-Episoden zeigte sich auch in anderen Publikationen [92, 184]. Die allgemeine Studienlage zu diesen bei VLBWI deutlich häufiger auftretenden LOS-Episoden ist sehr limitiert.

Das Erregerspektrum der kulturgesicherten LOS wurde vornehmlich durch KNS bestimmt, was den Ergebnissen anderer Studien entspricht [84, 91, 92, 115, 184]. Der Anteil an kulturgesicherten LOS-Episoden durch KNS lag mit 72,5 % deutlich höher als im Vergleich zu anderen Publikationen westlicher Industrienationen [81, 84, 102, 204], deckte sich jedoch mit anderen multizentrischen Untersuchungen aus Deutschland [115, 184, 236]. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass die KNS-Sepsis in den internationalen Studien oft uneinheitlich definiert wurde. In der hier vorliegenden Kohorte entwickelten 8,1 % der VLBWI eine KNS-Sepsis und damit mehr als in der von Lindner *et al.* untersuchten VLBWI-Kohorte (4,8 %) [132]. Da es sich bei KNS um Erreger handelt, die häufig Teil der Hautflora sind, besteht die Gefahr einer Kontamination der Blutkultur im Zuge der Probengewinnung [236]. Daraus ergibt sich die diagnostische Schwierigkeit, bei alleinigem Nachweis von KNS in der Blutkultur eine Kontamination von einer wahren Infektion durch diese Erreger zu unterscheiden. Dieser Umstand erklärt, dass für die KNS-Sepsis eine spezifische NEO-KISS-Definition mit strengeren Kriterien vorhanden ist (siehe Anhang) [156]. Durch die Anwendung dieser Kriterien ist der Anteil an eventuell falsch positiven KNS-Septitiden im Sinne von Kontaminationen in der hier vorliegenden Auswertung als gering einzustufen. Von den Gram-negativen Vertretern verursachte *E. coli* am häufigsten eine LOS, was sich mit den Angaben groß angelegter Kohortenstudien deckt [84, 102, 115]. Die in anderen Untersuchungen ebenfalls häufig in Blutkulturen nachgewiesenen LOS-Erreger *Klebsiella* spp. sowie MSSA ließen sich in der hier untersuchten Kohorte bei keiner LOS-Episode im Blut isolieren [115, 116, 236]. Dies könnte durch die insgesamt kleine Anzahl an Blutkultur positiven LOS-Episoden bedingt sein.

In der vorliegenden Kohorte entwickelten 1,3 % der VLBWI eine kulturgesicherte LOS-Episode durch KRINKO-Erreger. Die Seltenheit des Nachweises von MRE in Blutkulturen

bei Vorliegen einer LOS (0,6 %) entspricht den Ergebnissen anderer Studien [88, 92, 115, 184] als auch den aktuellen NEO-KISS-Referenzdaten [116]. KRINKO II- sowie KRINKO III-Erreger verursachten bei jeweils 0,3 % der Kohorte eine kulturgesicherte LOS-Episode. Vergleichbare Studien zum Vorkommen von kulturgesicherten LOS-Episoden durch KRINKO-Erreger sind nicht vorhanden. In einer multizentrischen Kohortenstudie aus Deutschland lag die Rate an kulturgesicherten KRINKO I-, KRINKO II- bzw. KRINKO III-Septitiden (0,6 %, 2,2 % bzw. 1,1 %) für die Gruppen II und III höher als in der hier untersuchten Kohorte. Dabei gilt zu beachten, dass die Angaben der genannten Studie sich auf alle Sepsis-Fälle (LOS plus EOS) beziehen [92]. Bei entsprechender Betrachtung der hier vorliegenden Kohorte zeigte sich, dass jeweils 0,6 % der VLBWI eine KRINKO I-, KRINKO II- bzw. KRINKO III-Sepsis entwickelten. Ein Vergleich der Rate an KRINKO-Septitiden sowie Aussagen zum epidemiologischen Vorkommen dieser sind aufgrund der hier vorliegenden niedrigen Fallzahl limitiert.

Bei drei der vier VLBWI, die eine kulturgesicherte LOS-Episode durch KRINKO-Erreger entwickelten, ließ sich vor dem Auftreten der Infektion eine Besiedlung mit der jeweiligen Erregerspezies anhand des Kolonisationscreenings feststellen. Für das Kind mit der Blutstrominfektion durch MRSA stellte der Blutkulturnachweis den Erstnachweis des Erregers dar. Die KRINKO empfiehlt für das Screening auf MRSA neben der wöchentlichen Durchführung eines Rachenabstrichs zusätzlich einen Abstrich beider Nasenvorhöfe [121]. Ein Abstrich der Nasenvorhöfe war und ist an der NICU Lübeck nicht Teil des routinemäßigen Kolonisationscreenings, sondern wird bei begründetem Verdacht auf Vorliegen von MRSA durchgeführt. Eine Umfrage zur Umsetzung des von der KRINKO empfohlenen Kolonisationscreenings in Thüringen ergab, dass 86 % der befragten NICUs ebenfalls kein wöchentliches MRSA-Screening anhand von Nasenabstrichen durchführen [46]. Bei dem vorliegenden Fall wurde MRSA im routinemäßigen Rachenabstrich nicht vor LOS-Erkrankungsbeginn, sondern erst während des Krankheitsverlaufs in Rachen und Nase nachgewiesen. Selbiges wurde bei einem von Baier *et al.* beschriebenen Fall einer Blutstrominfektion durch MRSA beobachtet [10]. Bei zwei weiteren VLBWI der vorliegenden Kohorte (Zwillinge) wurde eine MRSA-Kolonisation anhand routinemäßiger Rachenabstriche festgestellt; die genannten Kinder entwickelten im Verlauf keine systemische Infektion. Das in der untersuchten Kohorte sehr geringe Vorkommen von MRSA deckt sich mit den Angaben der aktuellen NEO-KISS-Referenzdaten [116] sowie Ergebnissen anderer Studien [10, 88, 132]. In Anbetracht der Seltenheit von MRSA und der

Beobachtung, dass bei allen hier nachgewiesenen MRSA-Fällen der Erreger anhand des standardmäßig durchgeführten Screening-Programms im Rachen detektierbar war, erscheint die Durchführung von zusätzlichen wöchentlichen Nasenabstrichen als weiterhin verzichtbar.

In der hier untersuchten Kohorte ließ sich bei der Hälfte der kulturgesicherten LOS-Episoden eine Besiedlung der Kinder mit den Sepsis verursachenden Erregern vor Erkrankungsbeginn nachweisen. Dabei wurden für die vorliegende Auswertung neben den Ergebnissen des routinemäßigen Abstrichscreenings auch die Erregernachweise in anderen Materialien, die bei Infektionsverdacht entnommen wurden (z.B. Stuhl- und Mekoniumproben), berücksichtigt. Autoren anderer Studien berichten, dass in den von ihnen untersuchten VLBWI-Kohorten bei 55 % [132] bis 57 % [36] der kulturgesicherten LOS-Episoden die Sepsis verursachenden Erreger vorab in Screening-Abstrichen (Rachen- und Analabstrichen) nachweisbar waren. Bei alleiniger Betrachtung der entsprechenden Screening-Ergebnisse ließen sich in der hier vorliegenden Kohorte die Infektionserreger vorab bei deutlich weniger der kulturgesicherten LOS-Episoden (27,5 %) feststellen. Diese Differenz könnte vor allem dadurch bedingt, dass die mikrobiologische Diagnostik der Screening-Proben bezüglich des Nachweises von KNS (häufigster Erreger der kulturgesicherten LOS) unterschiedlich gehandhabt wurde: Vor dem Hintergrund, dass KNS Teil der physiologischen Hautflora sind, wurde deren Nachweis durch die Mikrobiologie nur dann als pathologisch gewertet und dementsprechend im Befundbericht aufgeführt, wenn KNS in Reinkultur in der jeweiligen Abstrichprobe vorlagen. In den anderen Studien erfolgte die Erfassung von KNS darüber hinaus bei deren Vorliegen in Mischkulturen [36, 132]. Dies liefert auch die Erklärung, warum für die hier festgestellten  $n = 29$  kulturgesicherten KNS-Septitiden in nur einem Fall vorab positive Screening-Ergebnisse für die jeweilige KNS-Erregerspezies vorlagen, während in der von Capasso *et al.* durchgeführten Untersuchung bei über 30 % der KNS-Septitiden die Erreger zuvor in Screening-Abstrichen nachgewiesen wurden [36]. Ein anderes Bild ergibt sich bei Betrachtung der Gram-negativen kulturgesicherten LOS-Episoden: Es zeigte sich, dass bei knapp 90 % der Episoden die jeweiligen Gram-negativen LOS-Erreger im Kolonisationscreening vor Erkrankungsbeginn nachgewiesen wurden. Die Studienlage zur Sensitivität von routinemäßigen Abstrichuntersuchungen bezüglich der Detektion Gram-negativer sowie multiresistenter LOS-Erreger ist uneinheitlich [65, 189]. Während in einigen Studien von vergleichbar hohen Nachweishäufigkeiten berichtet wird [87, 198], zeigt sich

in anderen eine deutlich niedrigere Sensitivität der routinemäßigen Abstrichuntersuchungen bezüglich der Detektion Gram-negativer sowie multiresistenter LOS-Erreger [36, 162, 173, 222]. Die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studienergebnisse ist aufgrund der Heterogenität beispielsweise bezüglich der praktischen Umsetzung der Screening-Untersuchungen sowie den allgemein sehr geringen Fallzahlen an kulturgesicherten LOS-Episoden limitiert.

Neben der Betrachtung des Erregerspektrums der Blutkultur gesicherten LOS-Episoden wurde in der vorliegenden Arbeit das Vorkommen von KRINKO-Erregern bezüglich der weitaus häufiger vorkommenden klinischen bzw. kulturnegativen LOS-Episoden untersucht. Da in diesen Fällen der verursachende Infektionserreger aufgrund des fehlenden Kulturnachweises nicht mit Sicherheit benannt werden kann, stellen die klinischen LOS-Episoden hinsichtlich der therapeutischen Strategie eine besondere Herausforderung dar [104, 121]. Eine neu auftretende Besiedlung mit einem potenziellen Infektionserreger zeitnah vor Beginn der Sepsis oder während des Krankheitsgeschehens kann auf den verursachenden LOS-Erreger hindeuten [36]. Daher wurden KRINKO-Initialbesiedlungen ausgewertet, die maximal eine Woche vor dem Einsetzen sowie während der klinischen LOS-Episode auftraten. Neben den Ergebnissen des wöchentlichen Kolonisationscreenings wurden dabei die Ergebnisse aller weiteren mikrobiologisch untersuchten, nicht invasiven Materialien berücksichtigt. Bei 19,3 % der Blutkultur negativen LOS-Episoden ließen sich KRINKO-Erreger in unmittelbar zeitlichem Zusammenhang nachweisen. Initialbesiedlungen durch MRE bzw. KRINKO I-Erreger traten bei fünf kulturnegativen LOS-Episoden auf. Alle VLBWI erhielten im Rahmen der genannten LOS-Episoden eine dem Resistenzprofil angepasste, breitwirksame antibiotische Erstlinientherapie. Im Hinblick auf die Fragestellung, wie viele der KRINKO-besiedelten VLBWI eine klinische LOS durch die kolonisierenden Erreger entwickelten, zeigte sich, dass die Mehrheit der kolonisierten Kinder keine Infektion entwickelte: 10,3 % der KRINKO I-kolonisierten, 4,7 % der KRINKO II-kolonisierten sowie 5,7 % der KRINKO III-kolonisierten Kinder erkrankten kurze Zeit nach KRINKO-Initialbesiedlung. Vergleichbare Studien zum Auftreten von KRINKO-Initialbesiedlungen in zeitlichem Zusammenhang zu klinischen LOS-Episoden sind nicht vorhanden. Es gilt zu beachten, dass es sich bei den LOS-Erregern nicht zwangsläufig um Erreger handelt, die das Kind zeitnah vor Erkrankungsbeginn neu besiedeln. So ließ sich in der hier untersuchten Kohorte beobachten, dass langfristig kolonisierende Erreger mitunter auch Wochen bis Monate nach Initialnachweis im

Screening zu einer kulturgesicherten LOS-Episode führen können. Die mediane Latenz zwischen dem Erstdnachweis Gram-negativer Erreger im Screening und dem Auftreten einer kulturgesicherten LOS-Episode durch den jeweiligen Erreger betrug 16 Tage. Studien zur zeitlichen Latenz zwischen Auftreten einer Kolonisation und nachfolgender invasiver Infektion eines Erregers sind limitiert. Smith *et al.* sowie Parm *et al.* berichten von einer medianen Latenz von sechs bzw. dreizehn Tagen zwischen Erstdnachweis Gram-negativer Infektionserreger in Rektalabstrichen bzw. Stuhlproben und dem Auftreten von LOS-Episoden mit Nachweis der entsprechenden Erregerspezies im Blut [162, 198]. Für die klinische Praxis könnte dies bedeuten, dass die Auswahl der Firstline-Therapie bei Verdacht auf Sepsis insbesondere in den ersten zwei bis drei Wochen nach Neuauftreten eines potenziellen Infektionserregers besondere Beachtung finden sollte. Ein Auftreten von LOS-Episoden durch langfristig kolonisierende Erreger ist jedoch nicht auszuschließen. Es ist eine bisher ungelöste Frage, aus welchen Gründen einige VLBWI, die die gleiche Erregerkolonisation und ähnliche Risikofaktoren aufweisen wie andere VLBWI, schwerwiegende systemische Infektionen entwickeln und andere wiederum nicht [80, 180]. Zukünftige Studien sollten klinische, immunologische als auch genetische Risikofaktoren bei Frühgeborenen untersuchen, die im Verlauf eine Infektion mit einem vormals kolonisierenden Erreger entwickeln und diese bestenfalls mit einer entsprechend besiedelten Kontrollgruppe (ohne Infektion) vergleichen. In Anbetracht der niedrigeren Rate an Blutkultur gesicherten Sepsis-Episoden bedarf es dafür groß angelegte, multizentrische Kohortenstudien.

#### **4.7 Nekrotisierende Enterokolitis**

Vor dem Hintergrund der Schwere des oft septisch verlaufenden Krankheitsbildes einer NEK und der vermuteten pathogenetischen Mitbeteiligung von kolonisierenden Darmerregern [11, 57, 122, 223], wurde diese schwerwiegende Komplikation des Frühgeborenen in der vorliegenden Arbeit ebenfalls näher betrachtet. In der hier untersuchten Kohorte entwickelten 3,4 % der VLBWI eine NEK mit einem medianen Erkrankungsbeginn am dreizehnten Lebenstag (IQR 12, Minimum-Maximum 8. - 24. Lebenstag), was den Ergebnissen einer multizentrischen Untersuchung aus Deutschland sowie den Angaben der aktuellen NEO-KISS-Referenzdaten entspricht [106, 116]. Bei 63,3 % der NEK erkrankten Kinder (7/11) wurde die Indikation zur operativen Therapie gestellt. Damit liegt der Anteil der operierten Kinder etwas höher als in anderen Studien berichtet, in denen bei ca. der Hälfte der erkrankten VLBWI eine Indikation zur Operation

gestellt wurde [76, 130]. Die geringe Fallzahl an NEK positiven VLBWI in der hier betrachteten Kohorte schränkt die epidemiologische Vergleichbarkeit ein. Zudem obliegt die Indikationsstellung zur Operation keinen einheitlichen Kriterien, sondern der individuellen Einschätzung der Behandelnden [76]. Bizzarro *et al.* stellten fest, dass von 410 an NEK erkrankten Neugeborenen 16,8 % zeitgleich eine kulturgesicherte LOS-Episode (drei Tage vor oder nach Erkrankungsbeginn der NEK) entwickelten [21]. Im Rahmen der NEK können Erreger durch die beschädigte Darmwand in die Blutbahn gelangen und so zu einer Sepsis führen [192]. In der hier untersuchten Kohorte entwickelte eines der erkrankten Kinder eine kulturgesicherte LOS-Episode zeitgleich zur NEK. Die überwiegende Mehrheit der VLBWI mit NEK (81,8 %) entwickelten zur selben Zeit eine kulturnegative LOS-Episode. Die geringe Anzahl an positiven Blutkulturen bei vielen Frühgeborenen mit septisch verlaufender NEK wird von einigen Autoren als Hinweis gedeutet, dass eine invasive Infektion nicht den hauptsächlichen Auslöser des septischen Krankheitsbildes für diese Kinder darstellt [38]. Jedoch ist die niedrige Rate an positiven Blutkulturen bei Sepsis ohnehin typisch für die Patientenpopulation der Frühgeborenen [122]. Bei Auftreten einer NEK werden neben Blutkulturen andere Materialien (z.B. Stuhl- und/oder intraoperative Abstrichproben der Peritonealflüssigkeit) mikrobiologisch untersucht. In der vorliegenden Kohorte zeigte sich, dass bei 85,7 % der operierten Kinder Erreger in der normalerweise keimfreien Peritonealflüssigkeit nachweisbar waren. Dabei ließen sich zum einen Gram-negative Vertreter wie *Enterobacter cloacae* (KRINKO III), *Klebsiella oxytoca* (KRINKO II), *Citrobacter freundii* sowie *Pseudomonas aeruginosa* (KRINKO II) und zum anderen Gram-positive Vertreter wie KNS, Enterokokken und *Bifidobacterium* spp. isolieren. Das Erregerspektrum entspricht dabei den Ergebnissen anderer Studien, welche mikrobiologische Untersuchungen (Stuhl, Blut und/oder intraoperative Abstriche) bei NEK erkrankten Frühgeborenen durchführten [29, 148]. Der in einigen Untersuchungen gezeigte, gehäufte Nachweis von Clostridien im Zusammenhang mit NEK ließ sich bei den erkrankten VLBWI der vorliegenden Kohorte nicht nachvollziehen [29, 148]. Dies könnte durch die insgesamt niedrige Fallzahl an operierten Kindern und damit wenig vorhandenen intraoperativen Abstrichuntersuchungen bedingt sein. Normalerweise stellt die Peritonealhöhle, aus der die mikrobiologischen Abstrichproben intraoperativ entnommen wurden, eine keimfreie Umgebung dar. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die dort nachgewiesenen Erreger pathogenetisch an der Entwicklung der NEK und den daraus resultierenden LOS-Episoden beteiligt waren. Drei der operierten Kinder wiesen mehrere Erregerspezies gleichzeitig in den Abstrichproben auf.

Dabei ließen sich bei jedem dieser Kinder zusätzlich zu anderen Spezies KNS nachweisen. In diesen Fällen lässt sich nicht klar sagen, welches Pathogen eine übergeordnete Rolle bei der Pathogenese der NEK einnimmt. Während bei der Entnahme von Blutkulturen die Gefahr einer Kontamination durch KNS (Bestandteil der physiologischen Hautflora) besteht [241], ist das Kontaminationsrisiko durch KNS aufgrund der normalerweise sterilen Entnahme der intraoperativen Abstrichproben als eher gering einzustufen.

Der NEK positive Fall mit Nachweis von *Bifidobacterium infantis* im intraoperativen Abstrich als auch im Blut ist interessant, da Bifidobakterien normalerweise zu den gesundheitlich als vorteilhaft erachteten Vertretern der natürlichen Darmflora zählen. Sie gelten gemeinsam mit anderen physiologischen darmkolonisierenden Bakterien wie den Laktobazillen protektiv bezüglich des Auftretens von systemischen Infektionen und werden daher in kombinierter Form als orale Probiotika-Präparate bei sehr kleinen Frühgeborenen weitverbreitet verabreicht [11, 67, 76, 200]. In dem beschriebenen Fall erhielt das Kind Probiotika ab dem ersten Lebenstag. Das Risiko von invasiven Infektionen durch die in Probiotika enthaltenen Erreger ist äußerst gering einzustufen, der protektive Faktor überwiegt bei weitem [5, 76]. Dennoch sind in der Literatur seltene Fälle schwerwiegender systemischer Infektionen durch *Bifidobacterium* spp. nach Probiotika-Gabe ähnlich dem hier vorliegenden Fall beschrieben [235]. Pathophysiologisch wird die bei der NEK vorliegende Barrierestörung des Epithels durch das Zusammenspiel von verschiedenen Faktoren bedingt wie beispielsweise durch eine Dysbiose des Mikrobioms [57, 159]. Der in der Blutkultur nachgewiesene Erreger ist nicht als alleiniger Auslöser einer NEK zu sehen [11, 158, 223].

Anders als bei der LOS, bei der alle im Blut isolierten KRINKO-Erreger zuvor bereits im Kolonisationscreening nachgewiesen wurden, lagen für die intraoperativ nachgewiesenen KRINKO-Erreger keine positiven Screening-Ergebnisse vor NEK-Erkrankungsbeginn vor. Vergleichbare Studien, die eine Korrelation zwischen den Ergebnissen des Kolonisationscreenings und intraoperativ nachgewiesenen Erregern bei NEK untersuchen, sind nicht vorhanden. In der hier vorliegenden Untersuchung ließ sich kein epidemischer Zusammenhang zwischen den NEK-Fällen beobachten, jedoch scheint das in anderen Studien beobachtete clusterartige Auftreten von NEK-Episoden vor dem Hintergrund des epidemischen Potenzials der hier nachgewiesenen Erreger plausibel [23, 76, 122].

## 4.8 Antiinfektive Therapie

In der vorliegenden Kohorte erhielten 92,5 % der VLBWI eine antibiotische Therapie, bei der überwiegenden Mehrheit aller Kinder (83,1 %) wurde eine Antibiotikatherapie ab dem ersten Lebenstag eingeleitet, was beides den Ergebnissen anderer Studien entspricht [30, 83, 92, 96, 123, 183]. Der Anteil von Müttern, die eine pränatale Therapie erhielten, lag mit 45,0 % in dem von anderen Publikationen angegebenen Bereich (39,9 %– 51,2 %) [30, 66, 96, 132]. Der Einsatz von antenatalen Antibiotika kann zu einer Selektion von resistenten Erregern führen [28, 122]. Bubser *et al.* stellten entgegen ihrer Erwartung in einer multizentrischen Kohortenstudie fest, dass weder eine antenatale noch eine prolongierte initiale Antibiotikatherapie (länger als sieben Lebenstage) mit einem vermehrten Vorkommen von MRE einherging [30]. Diese Beobachtungen ließen sich in der hier vorliegenden Untersuchung bestätigen. Dagegen zeigte sich anders als von Bubser *et al.* berichtet eine signifikante Assoziation zwischen einer prolongierten initialen Antibiotikatherapie und dem Auftreten von KRINKO II- als auch KRINKO III-Erregern im weiteren stationären Verlauf [30].

Aufgrund der limitierten Erfassung einzelner Resistenzmechanismen lässt sich eine mögliche Induktion von Resistenzmechanismen beispielsweise im Zuge einer prolongierten initialen Antibiotikatherapie anhand der hier gegebenen Methoden nicht untersuchen. Als weitere Limitation ist zu nennen, dass aus der hier vorliegenden Untersuchung nicht hervorgeht inwiefern eine antenatale antibiotische Therapie zu einer Keimreduktion bzw. Eradikation der mütterlichen Erreger führt.

Der Anteil von VLBWI, die eine empirische antimykotische Therapie erhielten, war mit 16,3 % deutlich höher als in den von Fortmann *et al.* ausgewerteten Daten des GNN (5,4 %). Die anhand der GNN-Daten festgestellte Diskrepanz zwischen Einsatzhäufigkeit von empirisch verabreichten Antimykotika und der Seltenheit von invasiven Pilzinfektionen (0,3 %) ließ sich in der hier vorliegenden Untersuchung ebenfalls beobachten [66]. Vor dem Hintergrund, dass eine antifungale Therapie mit einem negativen langzeitigen Outcome assoziiert sein kann [66], ist der hohe Einsatz an empirisch verabreichten Antimykotika kritisch zu bewerten.

#### **4.9 Wesentliche Stärken und Limitationen**

Eine wesentliche Stärke der hier vorliegenden Arbeit ist die detaillierte individualmedizinische Datenauswertung von VLBWI und ihren Müttern zu Aspekten mit bisher limitierter Studienlage (z.B. maternales Vorkommen von KRINKO-Erregern, vertikale Transmissionsrate, postnatale Besiedlungskinetik der Screening-Erreger). Zudem stellen die Ergebnisse zu kulturnegativen EOS bzw. LOS-Episoden, die trotz ihres häufigen Vorkommens in den meisten Studien keine Beachtung finden, eine Besonderheit der hier vorliegenden Untersuchung dar. Als weitere Stärke ist die Betrachtung des gesamten stationären Aufenthaltes der VLBWI zu nennen, sodass die hier gezeigten Ergebnisse nicht von einer Zäsur bei Erreichen eines bestimmten Mindestgewichtes oder Alters beeinflusst werden. Durch die selbstständige Erhebung der Daten durch die Autorin ist das Risiko einer lückenhaften Datenerfassung als gering einzuschätzen. Zudem stellt die Validierung der erhobenen Sepsis-Daten durch eine Fachärztin bzw. Facharzt mit Expertise im neonatologischen Bereich einen Benefit dar.

Als wesentliche Limitationen gelten das retrospektive, monozentrische Design der Studie mit der damit verbundenen begrenzten Kohortengröße. Als weitere Einschränkung ist die nicht vorhandene Anwendung diagnostischer Verfahren zu nennen, die über die mikrobiologische Routinediagnostik des klinischen Settings hinausgehen. Aussagen zur vertikalen Transmission von Erregern lassen sich aufgrund fehlender molekulargenetischer Nachweisverfahren nicht abschließend sichern. Zudem sind äußerlich durchgeführte Kolonisationsabstriche im Hinblick auf die Untersuchung einer gastrointestinalen Besiedlung nicht gleichzusetzen mit modernen molekulargenetischen Mikrobiomanalysen anhand von Stuhlproben. Die Verfügbarkeit von Mikrobiom analysierenden Verfahren, die die Fähigkeit der Resistenztestung einschließen, ist bislang jedoch äußerst begrenzt.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Mit dem Ziel die Inzidenz nosokomialer Infektionen an deutschen NICUs zu reduzieren, empfiehlt die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) seit 2013 die Durchführung eines wöchentlichen mikrobiellen Kolonisationscreenings bei allen intensivmedizinisch betreuten Neugeborenen [121]. Zielerreger des Screenings (KRINKO-Erreger) sind zum einen multiresistente Erreger (MRE) sowie eine Auswahl anderer Infektionserreger, die aufgrund ihrer epidemischen Verbreitung auf der neonatologischen Intensivstation sowie Problemen bei der antibiotischen Therapie für diese vulnerable Patientenpopulation besonders relevant sind [121, 122].

Gegenstand unserer Betrachtungen war die unzureichende Datenlage zum einen bezüglich des prä- sowie perinatalen Vorkommen von KRINKO-Erregern bei Müttern von *Very low birth weight infants* (VLBWI, Frühgeborene mit Geburtsgewicht < 1500 g), der vertikalen Transmissionsrate auf das Kind, der postnatalen Besiedlungsdynamik sowie Resistenzentwicklung. Zum anderen gibt es kaum Daten darüber, wie häufig ein im Kolonisationscreening detektierter Erreger nachfolgend eine systemische Infektion verursacht. Dazu wurden über einen Zeitraum von vier Jahren (Anfang 2013 bis Ende 2017) mikrobiologische sowie infektionsbezogene Daten, die im Rahmen der Routinediagnostik generiert wurden, von allen am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, geborenen VLBWI und deren Müttern retrospektiv erfasst und ausgewertet.

Es konnte gezeigt werden, dass 17,5 % der Mütter mit mindestens einem KRINKO-Erreger prä- bzw. perinatal zervikovaginal besiedelt waren. Der Anteil an mit multiresistenten Gram-negativen Erregern (MRGN) besiedelten Müttern war gering.

Bei knapp 18 % der VLBWI ließ sich eine vertikale Transmission der mütterlichen Erreger nachvollziehen. Diese Kinder erkrankten signifikant häufiger an einer Early-Onset-Sepsis (EOS, Sepsis mit Beginn innerhalb der ersten 72 Lebensstunden). Zukünftige Studien sollten evaluieren, ob ein konsequent durchgeführtes, mikrobielles Routinescreening bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt zu einem verbesserten infektiologischen Outcome bzw. zu einer Reduktion der neonatalen Morbidität sowie Mortalität führt.

Knapp 15 % der VLBWI waren mit mindestens einem MRE besiedelt. Über ein Drittel dieser Erreger wurden nach Vollendung des ersten Lebensmonats nachgewiesen, die Mehrheit in Analabstrichen und/oder Stuhlproben. Für zukünftige Untersuchungen zum Vorkommen

MRE bei intensivmedizinisch betreuten Frühgeborenen scheint es sinnvoll, den gesamten stationären Aufenthalt zu betrachten. Jeder zehnte VLBWI der Kohorte war mit einem 2MRGN-Erreger besiedelt. Die fragliche Notwendigkeit der daraus resultierenden, bislang durch die KRINKO empfohlenen, aufwändigen Barriere-Maßnahmen werden aktuell in einer prospektiven, multizentrischen, cluster-randomisierten Studie in Form eines Kooperationsprojektes der Universitätskliniken Würzburg und Lübeck kritisch untersucht.

Hinsichtlich der Resistenzentwicklung ließ sich bei 3,1 % aller VLBWI ein Hinzukommen von Resistenzen bei vorab multisensiblen, kolonisierenden Erregerspezies beobachten. Die weltweit zunehmende Resistenzentwicklung stellt ein globales, besorgniserregendes Problem dar. Es bedarf flächendeckender Surveillance-Programme zur frühzeitigen Erkennung von Resistenzentwicklungen. Dafür sollte die Weiterentwicklung und Implementierung möglichst sensitiver Diagnostikverfahren wie molekularer Mikrobiomanalysen mit Fähigkeit zur Resistenztestung vorangetrieben werden.

In Bezug auf die Fragestellung, wie viele der kolonisierenden Screening-Erreger nachfolgend eine Sepsis verursachen, zeigte sich, dass allein ca. 2 % der entsprechend besiedelten VLBWI an einer kulturgesicherten Sepsis durch die vorab nachgewiesenen Kolonisationserreger erkrankten. Um der bisher ungelösten Frage nachzugehen, warum einige VLBWI, welche sich in Erregerkolonisation und Risikofaktoren entsprechen, schwerwiegende systemische Infektionen entwickeln und andere wiederum nicht, sollten zukünftige Studien klinische, immunologische als auch genetische Einflussfaktoren bei diesen Frühgeborenen untersuchen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Adams M, Bassler D (2019) Practice variations and rates of late onset sepsis and necrotizing enterocolitis in very preterm born infants, a review. *Translational Pediatrics* 8:212–226
2. Adams-Chapman I (2012) Long-Term Impact of Infection on the Preterm Neonate. *Seminars in Perinatology* 36:462–470
3. Adams-Chapman I, Bann CM, Das A, Goldberg RN, Stoll BJ, Walsh MC, Sánchez PJ, Higgins RD, Shankaran S, Watterberg KL, Duara S, Miller NA, Heyne RJ, Peralta-Carcelen M, Goldstein RF, Steichen JJ, Bauer CR, Hintz SR, Evans PW, Acarregui MJ, Myers GJ, Vohr BR, Wilson-Costello DE, Pappas A, Vaucher YE, Ehrenkranz RA, McGowan EC, Dillard RG, Fuller J, Benjamin DK (2013) Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants with Candida Infection. *The Journal of Pediatrics* 163:961-967.e3
4. Adams-Chapman I, Stoll BJ (2006) Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Current Opinion in Infectious Diseases* 19:290–297
5. AlFaleh K, Anabrees J (2014) Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal* 9:584–671
6. Anderson B, Nicholas S, Sprague B, Campos J, Short B, Singh N (2008) Molecular and Descriptive Epidemiology of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae in Hospitalized Infants. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 29:250–255
7. Anthony M, Bedford-Russell A, Cooper T, Fry C, Heath PT, Kennea N, McCartney M, Patel B, Pollard T, Sharland M, Wilson P (2013) Managing and preventing outbreaks of Gram-negative infections in UK neonatal units: *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 98:549–553
8. Arboleya S, Binetti A, Salazar N, Fernández N, Solís G, Hernández-Barranco A, Margolles A, de los Reyes-Gavilán CG, Gueimonde M (2012) Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *Federation of European Microbiological Societies Microbiology Ecology* 79:763–772
9. Auriti C, Pezzotti P, Ronchetti MP, Marrocco G, Quondamcarlo A, Arioni C, Serra G, Bacolla G, Ravà L, Bagnoli F, Buonocore G, de Felice C, Mastropasqua S, Mari G, Corchia C, Seganti G, Di Lallo D, Orzalesi M (2005) 15 Determinants of Nosocomial Infection (NI) in Six Italian Neonatal Intensive Care Units (NICUs). *Pediatric Research* 58:356
10. Baier C, Pirr S, Ziesing S, Ebadi E, Hansen G, Bohnhorst B, Bange F-C (2019) Prospective surveillance of bacterial colonization and primary sepsis: findings of a tertiary neonatal intensive and intermediate care unit. *Journal of Hospital Infection* 102:325–331
11. Baranowski JR, Claud EC (2019) Necrotizing Enterocolitis and the Preterm Infant Microbiome. *Advances in experimental medicine and biology* 1125:25–36
12. Barker DP, Rutter N (1995) Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 72:47-48

13. Bekhof J, Reitsma JB, Kok JH, Van Straaten IJLM (2013) Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. *European Journal of Pediatrics* 172:501–508
14. Benenson S, Levin PD, Block C, Adler A, Ergaz Z, Peleg O, Minster N, Gross I, Schaffer K, Moses AE, Cohen MJ (2013) Continuous Surveillance to Reduce Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Colonization in the Neonatal Intensive Care Unit. *Neonatology* 103:155–160
15. Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM, Garges HP, Steinbach WJ, Clark RH (2004) Mortality Following Blood Culture in Premature Infants: Increased with Gram-negative Bacteremia and Candidemia, but Not Gram-positive Bacteremia. *Journal of Perinatology* 24:175–180
16. Berardi A, Sforza F, Baroni L, Spada C, Ambretti S, Biasucci G, Bolognesi S, Capretti M, Carretto E, Ciccio M, Lanari M, Pedna MF, Rizzo V, Venturelli C, Tzialla C, Lucaccioni L, Reggiani MLB (2019) Epidemiology and complications of late-onset sepsis: an Italian area-based study. *PLOS ONE* 14:e0225407
17. Berger R, Abele H, Bahlmann F, Bedei I, Doubek K, Felderhoff-Müser U, Fluhr H, Garnier Y, Grylka-Baeschlin S, Helmer H, Herting E, Hoopmann M, Hösli I, Hoyme U, Jendrezek A, Krentel H, Kuon R, Lütje W, Mader S, Maul H, Mendling W, Mitschdörfer B, Nicin T, Nothacker M, Olbertz D, Rath W, Roll C, Schlembach D, Schleußner E, Schütz F, Seifert-Klauss V, Steppat S, Surbek D (2019) Prävention und Therapie der Frühgeburt. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0251\\_S2k\\_Praevention-Therapie-Fruehgeburt\\_2022-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-0251_S2k_Praevention-Therapie-Fruehgeburt_2022-09.pdf) (Tag des Zugriffs: 08.01.2023)
18. Berrington JE, Hearn RI, Bythell M, Wright C, Embleton ND (2012) Deaths in Preterm Infants: Changing Pathology Over 2 Decades. *The Journal of Pediatrics* 160:49-53.e1
19. Bhakdi S, Krämer I, Siegel E, Jansen B, Exner M (2012) Use of quantitative microbiological analyses to trace origin of contamination of parenteral nutrition solutions. *Medical Microbiology and Immunology* 201:231–237
20. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G (2008) Cesarean Delivery May Affect the Early Biodiversity of Intestinal Bacteria. *The Journal of Nutrition* 138:1796-1800
21. Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG (2014) Concurrent Bloodstream Infections in Infants with Necrotizing Enterocolitis. *The Journal of Pediatrics* 164:61–66
22. Blackburn RM, Muller-Pebody B, Planche T, Johnson A, Hopkins S, Sharland M, Kennea N, Heath PT (2012) Neonatal sepsis – many blood samples, few positive cultures: implications for improving antibiotic prescribing. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 97:487–488
23. Boccia D, Stolfi I, Lana S, Moro ML (2001) Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. *European Journal of Pediatrics* 160:385–391
24. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, Shankaran S, Walsh MC, Laptook AR, Newman NS, Hale EC, McDonald SA, Das A, Higgins RD (2013) Late-

- onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *The Journal of Pediatrics* 162:1120–1124.e1
25. Bosco A, Piu C, Picciau ME, Pintus R, Fanos V, Dessì A (2023) Metabolomics in NEC: An Updated Review. *Metabolites* 14:14
  26. van den Brand M, van den Dungen FAM, Bos MP, van Weissenbruch MM, van Furth AM, de Lange A, Rubenjan A, Peters RPH, Savelkoul PHM (2018) Evaluation of a real-time PCR assay for detection and quantification of bacterial DNA directly in blood of preterm neonates with suspected late-onset sepsis. *Critical Care* 22:105
  27. Brink AJ (2019) Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Current Opinion in Infectious Diseases* 32:609–616
  28. Bromiker R, Ernest N, Meir MB, Kaplan M, Hammerman C, Schimmel MS, Schlesinger Y (2013) Correlation of Bacterial Type and Antibiotic Sensitivity with Maternal Antibiotic Exposure in Early-Onset Neonatal Sepsis. *Neonatology* 103:48–53
  29. Brook I (2008) Microbiology and Management of Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *American Journal of Perinatology* 25:111–118
  30. Bubser C, Liese J, Serna-Higueta LM, Müller A, Vochem M, Arand J, Karck U, Gross M, Poets CF, Härtel C, Zemlin M, Gille C, Köstlin-Gille N (2022) Impact of early antibiotic exposure on the risk of colonization with potential pathogens in very preterm infants: a retrospective cohort analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 11:72
  31. Bulabula ANH, Dramowski A, Mehtar S (2020) Transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria from colonized mothers to their infants: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hospital Infection* 104:57–67
  32. Cailes B, Kortsalioudaki C, Buttery J, Pattnayak S, Greenough A, Matthes J, Bedford Russell A, Kennea N, Heath PT (2018) Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 103:547–553
  33. Cailes B, Vergnano S, Kortsalioudaki C, Heath P, Sharland M (2015) The current and future roles of neonatal infection surveillance programmes in combating antimicrobial resistance. *Early Human Development* 91:613–618
  34. Calil R, Marba STM, von Nowakowski A, Tresoldi AT (2001) Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *American Journal of Infection Control* 29:133–138
  35. Cantey JB, Patel SJ (2014) Antimicrobial Stewardship in the NICU. *Infectious Disease Clinics of North America* 28:247–261
  36. Capasso L, Maddaluno S, Coppola C, Dolce P, di Cola GS, Sierchio E, Borrelli AC, Bagattini M, Esposito EP, Zarrilli R, Antonaki E, Catania MR, Raimondi F (2021) Do isolates from pharyngeal and rectal swabs match blood culture bacterial pathogens in septic VLBW infants? A pilot, cross-sectional study. *European Journal of Pediatrics* 180:799–806
  37. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE (2013) Risk of Early-Onset Neonatal Infection with Maternal Infection or Colonization: A Global Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS Medicine* 10:e1001502

38. Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR (2012) Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology* 32:199–204
39. Clock SA, Ferng Y-H, Tabibi S, Alba L, Patel SJ, Jia H, DeLaMora P, Perlman JM, Paul DA, Zaoutis T, Larson EL, Saiman L (2017) Colonization With Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Bacilli at Neonatal Intensive Care Unit Discharge. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 6:219–226
40. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES (2012) Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *British Medical Journal* 345:e7976
41. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK, NICHD Neonatal Research Network (2009) Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 123:58–66
42. Crivaro V, Bagattini M, Salza MF, Raimondi F, Rossano F, Triassi M, Zarrilli R (2007) Risk factors for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* acquisition in a neonatal intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 67:135–141
43. Danino D, Melamed R, Sterer B, Porat N, Hazan G, Gushanski A, Shany E, Greenberg D, Borer A (2018) Mother-to-child transmission of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Hospital Infection* 100:40–46
44. Das P, Singh AK, Pal T, Dasgupta S, Ramamurthy T, Basu S (2011) Colonization of the gut with Gram-negative bacilli, its association with neonatal sepsis and its clinical relevance in a developing country. *Journal of Medical Microbiology* 60:1651–1660
45. Davin-Regli A, Pagès J-M (2015) Enterobacter aerogenes and Enterobacter cloacae; versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. *Frontiers in Microbiology* 6:392
46. Dawczynski K, Schleußner E, Dobermann H, Proquitté H (2017) Infektionsprävention bei Früh- und Neugeborenen in Thüringen: Umsetzung der Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO). *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 221:30–38
47. Deindl P, Roehr C, Guthmann F, Hammer H, Halle E, Wauer R (2006) Schwerste Sepsis durch *Bacillus cereus* bei einem Frühgeborenen. *Neuropediatrics* 210:23
48. Denkel LA, Gastmeier P, Piening B (2015) To screen or not to screen mothers of preterm infants for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E). *Journal of Perinatology* 35:893–894
49. Denkel LA, Schwab F, Kola A, Leistner R, Garten L, von Weizsacker K, Geffers C, Gastmeier P, Piening B (2014) The mother as most important risk factor for colonization of very low birth weight (VLBW) infants with extended-spectrum -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 69:2230–2237
50. Franz A, Bernhard R, Gille C, Härtel C, Zemlin M (2018) Neonatale Infektionen. In: Berner R, Bialek R, Forster J, Härtel C, Heining U, Huppertz H-I, Liese JG, Nadal D,

- Simon A (Hrsg.): DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, 7. vollständig überarbeitete Auflage, 281-291, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart
51. Dias M, Saleem J (2019) Surface colonization and subsequent development of infections with multi drug resistant organisms in a neonatal intensive care unit. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 18:12
  52. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R (2010) Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107:11971–11975
  53. Dong Y, Glaser K, Speer CP (2019) Late-onset sepsis caused by Gram-negative bacteria in very low birth weight infants: a systematic review. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 17:177–188
  54. Dong Y, Speer CP, Glaser K (2018) Beyond sepsis: *Staphylococcus epidermidis* is an underestimated but significant contributor to neonatal morbidity. *Virulence* 9:621–633
  55. Drageset M, Fjalstad JW, Mortensen S, Klingenberg C (2017) Management of early-onset neonatal sepsis differs in the north and south of Scandinavia. *Acta Paediatrica* 106:375–381
  56. Eichenwald Eric C., Stark Ann R. (2008) Management and Outcomes of Very Low Birth Weight. *New England Journal of Medicine* 358:1700–1711
  57. Elgin TG, Kern SL, McElroy SJ (2016) Development of the Neonatal Intestinal Microbiome and Its Association With Necrotizing Enterocolitis. *Clinical Therapeutics* 38:706–715
  58. el Manouni el Hassani S, Berkhout DJC, Niemarkt HJ, Mann S, de Boode WP, Cossey V, Hulzebos CV, van Kaam AH, Kramer BW, van Lingen RA, van Goudoever JB, Vijlbrief DC, van Weissenbruch MM, Benninga MA, de Boer NKH, de Meij TGJ (2019) Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. *Neonatology* 116:42–51
  59. Escalante MJ, Ceriani-Cernadas JM, d'Apremont I, Bancalari A, Webb V, Genes L, Villarroel L, Munoz E, Tapia JL (2018) Late Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants in the South American NEOCOSUR Network. *Pediatric Infectious Disease Journal* 37:1022–1027
  60. European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization (2023) Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial%20resistance%20surveillance%20in%20Europe%202023%20-%202021%20data.pdf> (Tag des Zugriffs: 05.04.2024)
  61. Fischer D, Schlößer RL, Kempf VAJ, Wichelhaus TA, Klingebiel T, Philippi S, Falgenhauer L, Imirzalioglu C, Dahl U, Brandt C, Reinheimer C (2019) Overcrowding in a neonatal intermediate care unit: impact on the incidence of multidrug-resistant gram-negative organisms. *BMC Infectious Diseases* 19:357
  62. Fischer JE (2005) Physicians' ability to diagnose sepsis in newborns and critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine* 6:120–125

63. Flannery DD, Chiotos K, Gerber JS, Puopolo KM (2022) Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance and management. *Pediatric Research* 91:380–391
64. Flannery DD, Edwards EM, Puopolo KM, Horbar JD (2021) Early-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants. *Pediatrics* 148:e2021052456
65. Folgore L, Tersigni C, Hsia Y, Kortsalioudaki C, Heath P, Sharland M, Bielicki J (2018) The relationship between Gram-negative colonization and bloodstream infections in neonates: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 24:251–257
66. Fortmann I, Hartz A, Paul P, Pulzer F, Müller A, Böttger R, Proquitté H, Dawczynski K, Simon A, Rupp J, Herting E, Göpel W, Härtel C (2018) Antifungal Treatment and Outcome in Very Low Birth Weight Infants: A Population-based Observational Study of the German Neonatal Network. *Pediatric Infectious Disease Journal* 37:1165–1171
67. Freudenhammer M, Henneke P, Härtel C (2019) Mikrobiom von Risikoneugeborenen und präventive Modifikation. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 167:411–419
68. Friedman S, Shah V, Ohlsson A, Matlow A (2000) Neonatal *Escherichia coli* infections: concerns regarding resistance to current therapy. *Acta Paediatrica* 89:686–689
69. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1988) CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *American Journal of Infection Control* 16:128–140
70. Gastmeier P (2014) *Serratia marcescens*: an outbreak experience. *Frontiers in Microbiology* 5:81
71. Geffers C (2018) Infektionsprävention bei Frühgeborenen mit NEO-KISS. *Krankenhaushygiene up2date* 13:83–97
72. Geffers C, Baerwolff S, Schwab F, Gastmeier P (2008) Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. *The Journal of Hospital Infection* 68:214–221
73. Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, Groneberg K, Rüden H, Gastmeier P (2010) Use of Central Venous Catheter and Peripheral Venous Catheter as Risk Factors for Nosocomial Bloodstream Infection in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 31:395–401
74. Geffers C, Gastmeier P (2011) Nosocomial Infections and Multidrug-resistant Organisms in Germany. *Deutsches Ärzteblatt International* 108:87–93
75. Geffers C, Haller S, Heller G, Gortner L, Göpel W, Bühner C (2014) Nosokomiale Infektionen bei Neugeborenen: Wo stehen wir in Deutschland? *Monatsschrift Kinderheilkunde* 162:385–393
76. Genzel-Boroviczeny O, Jenke A, Mihatsch W, Schmittbecher P (2017) Nekrotisierende Enterokolitis (NEK) - Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung und der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-0091\\_S2k\\_Nekrotisierende\\_Enterokolitis\\_2018-02-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-0091_S2k_Nekrotisierende_Enterokolitis_2018-02-abgelaufen.pdf) (Tag des Zugriffs: 15.12.2023)

77. Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A (2004) Perinatal Infections Due to Group B Streptococci: *Obstetrics & Gynecology* 104:1062–1076
78. Giuffrè M, Geraci DM, Bonura C, Saporito L, Graziano G, Insinga V, Aleo A, Vecchio D, Mammina C (2016) The Increasing Challenge of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli: Results of a 5-Year Active Surveillance Program in a Neonatal Intensive Care Unit. *Medicine* 95:e3016
79. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Pediatric Sepsis Consensus Conference (2005) International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics: *Pediatric Critical Care Medicine* 6:2–8
80. Gortner L (2013) Nosocomial infections in Very preterm neonates - Improvements by further scientific research or discussions in talk shows? *Klinische Pädiatrie* 225:55–56
81. Gowda H, Norton R, White A, Kandasamy Y (2017) Late-onset Neonatal Sepsis—A 10-year Review From North Queensland, Australia. *Pediatric Infectious Disease Journal* 36:883–888
82. Graham PL, Della-Latta P, Wu F, Zhou J, Saiman L (2007) The gastrointestinal tract serves as the reservoir for gram-negative pathogens in very low birth weight infants. *Pediatric Infectious Disease Journal* 26:1153–1156
83. Graspeuntner S, Waschina S, Künzel S, Twisselmann N, Rausch TK, Cloppenburg-Schmidt K, Zimmermann J, Viemann D, Herting E, Göpel W, Baines JF, Kaleta C, Rupp J, Härtel C, Pagel J (2019) Gut Dysbiosis With Bacilli Dominance and Accumulation of Fermentation Products Precedes Late-onset Sepsis in Preterm Infants. *Clinical Infectious Diseases* 69:268–277
84. Greenberg RG, Kandefers S, Do BT, Smith PB, Stoll BJ, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, Sánchez PJ, Shankaran S, van Meurs KP, Ball MB, Hale EC, Newman NS, Das A, Higgins RD, Cotten CM, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2017) Late-onset Sepsis in Extremely Premature Infants: 2000-2011. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 36:774–779
85. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, Altaye M, Taft DH, Yu Z, Newburg DS, Ward DV, Schibler KR (2014) Early Empiric Antibiotic Use in Preterm Infants Is Associated with Lower Bacterial Diversity and Higher Relative Abundance of Enterobacter. *The Journal of Pediatrics* 165:23–29
86. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, Phelps DL, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2006) Association of H2-Blocker Therapy and Higher Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 117:e137–e142
87. Haase R, Voigt P, Kekulé A, Worlitzsch D, Schmidt F, Körholz D (2013) Ergebnisse des mikrobiologischen Screenings auf einer neonatologischen Intensivstation: Retrospektive Analyse. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 217:56–60
88. Haase R, Worlitzsch D, Schmidt F, Kulka R, Kekulé AS, Körholz D (2014) Colonization and infection due to multi-resistant bacteria in neonates: a single center analysis. *Klinische Pädiatrie* 226:8–12
89. Halaby T, al Naiemi N, Kluytmans J, van der Palen J, Vandembroucke-Grauls CMJE (2013) Emergence of Colistin Resistance in Enterobacteriaceae after the Introduction of

Selective Digestive Tract Decontamination in an Intensive Care Unit. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57:3224–3229

90. Hanke K, Hartz A, Manz M, Bendiks M, Heitmann F, Orlikowsky T, Müller A, Olbertz D, Kühn T, Siegel J, von der Wense A, Wieg C, Kribs A, Stein A, Pagel J, Herting E, Göpel W, Härtel C (2015) Preterm prelabor rupture of membranes and outcome of very-low-birth-weight infants in the German Neonatal Network. *PLOS one* 10:e0122564
91. Härtel C, Faust K, Avenarius S, Bohnhorst B, Emeis M, Gebauer C, Groneck P, Heitmann F, Hoehn T, Hubert M, Kribs A, Küster H, Laux R, Mögel M, Müller D, Olbertz D, Roll C, Siegel J, Stein A, Vochem M, Weller U, von der Wense A, Wieg C, Wintgens J, Hemmelmann C, Simon A, Herting E, Göpel W (2012) Epidemic microclusters of blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants: experience of the German Neonatal Network. *PLOS one* 7:e38304
92. Härtel C, Faust K, Fortmann I, Humberg A, Pagel J, Haug C, Kühl R, Bohnhorst B, Pirr S, Viemann D, Simon A, Zemlin M, Poralla S, Müller A, Köstlin-Gille N, Gille C, Heckmann M, Rupp J, Herting E, Göpel W (2020) Sepsis related mortality of extremely low gestational age newborns after the introduction of colonization screening for multi-drug resistant organisms. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 9:144
93. Härtel C, Gille C, Orlikowsky TW (2014) Kolonisation oder Infektion bei Früh- und Neugeborenen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 162:394–402
94. Härtel C, Hartz A, Bahr L, Gille C, Gortner L, Simon A, Orlikowsky T, Müller A, Körner T, Henneke P, Haase R, Zemlin M, Viemann D, Gebauer C, Thome U, Ziegler A, Rupp J, Herting E, Göpel W, for the German Neonatal Network (2016) Media Stories on NICU Outbreaks Lead to an Increased Prescription Rate of Third-Line Antibiotics in the Community of Neonatal Care. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 37:924–930
95. Härtel C, Hartz A, Bahr L, Gille C, Gortner L, Simon A, Orlikowsky T, Müller A, Körner T, Henneke P, Haase R, Zemlin M, Viemann D, Gebauer C, Thome U, Ziegler A, Rupp J, Herting E, Göpel W, German Neonatal Network (2016) Media Stories on NICU Outbreaks Lead to an Increased Prescription Rate of Third-Line Antibiotics in the Community of Neonatal Care. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 37:924–930
96. Härtel C, Pagel J, Spiegler J, Buma J, Henneke P, Zemlin M, Viemann D, Gille C, Gehring S, Frommhold D, Rupp J, Herting E, Göpel W (2017) *Lactobacillus acidophilus*/*Bifidobacterium infantis* probiotics are associated with increased growth of VLBWI among those exposed to antibiotics. *Scientific Reports* 7:5633
97. Heinrich N, Mueller A, Bartmann P, Simon A, Bierbaum G, Engelhart S (2011) Successful management of an MRSA outbreak in a neonatal intensive care unit. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 30:909–913
98. Hentges CR, Silveira RC, Procianoy RS, Carvalho CG, Filipouski GR, Fuentesfria RN, Marquezotti F, Terrazan AC (2014) Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *Jornal de Pediatria* 90:50–57
99. Hilliard NJ, Schelonka RL, Waites KB (2003) *Bacillus cereus* Bacteremia in a Preterm Neonate. *Journal of Clinical Microbiology* 41:3441–3444
100. Hofer N, Müller W, Resch B (2012) Neonates presenting with temperature symptoms: Role in the diagnosis of early onset sepsis. *Pediatrics International* 54:486–490

101. Hofer N, Müller W, Resch B (2015) Definitions of SIRS and sepsis in correlation with early and late onset neonatal sepsis. *Journal of Pediatric Intensive Care* 1:17–23
102. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M (2012) Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Human Development* 88:69–74
103. Hossain S, Shah PS, Ye XY, Darlow BA, Lee SK, Lui K, Canadian Neonatal Network, Australian and New Zealand Neonatal Network (2015) Outcome comparison of very preterm infants cared for in the neonatal intensive care units in Australia and New Zealand and in Canada. *Journal of Paediatrics and Child Health* 51:881–888
104. Hübner J, von Both U, Tenenbaum T, Weichert S, Liese J, Hufnagel M, Pecar A, Strenger V, Simon A (2019) Antibiotic Stewardship: Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder-und Jugendmedizin. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 167:631–636
105. Hufnagel M, Liese C, Loescher C, Kunze M, Proempeler H, Berner R, Krueger M (2007) Enterococcal colonization of infants in a neonatal intensive care unit: associated predictors, risk factors and seasonal patterns. *BMC Infectious Diseases* 7:107
106. Humberg A, Härtel C, Rausch TK, Stichtenoth G, Jung P, Wieg C, Kribs A, von der Wense A, Weller U, Höhn T, Olbertz DM, Felderhoff-Müser U, Rossi R, Teig N, Heitmann F, Schmidtke S, Bohnhorst B, Vochem M, Segerer H, Möller J, Eichhorn JG, Wintgens J, Böttger R, Hubert M, Dördelmann M, Hillebrand G, Roll C, Jensen R, Zemlin M, Mögel M, Werner C, Schäfer S, Schaible T, Franz A, Heldmann M, Ehlers S, Kannt O, Orlikowsky T, Gerleve H, Schneider K, Haase R, Böckenholt K, Linnemann K, Herting E, Göpel W (2020) Active perinatal care of preterm infants in the German Neonatal Network. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 105:190–195
107. Humberg A, Spiegler J, Fortmann MI, Zemlin M, Marissen J, Swoboda I, Rausch TK, Herting E, Göpel W, Härtel C, The German Neonatal Network (GNN), Wieg C, Kribs A, von der Wense A, Weller U, Höhn T, Olbertz DM, Felderhoff-Müser U, Rossi R, Teig N, Heitmann F, Schmidtke S, Bohnhorst B, Vochem M, Michel H, Möller J, Eichhorn JG, Wintgens J, Böttger R, Hubert M, Dördelmann M, Hillebrand G, Roll C, Jensen R, Rüdiger M, Sandkötter J, Schäfer S, Schaible T, Franz A, Aydin M, Ehlers S, Werner C, Orlikowsky T, Gerleve H, Schneider K, Werner C, Böckenholt K, Linnemann K, Müller D, Gebauer C, Guthmann F, Reese J, Haase R, Seeliger S, Küster H, Hentschel R, Körner T, Brune T, Müller A, Frank T, Berghäuser MA, Dawczynski K (2020) Surgical necrotizing enterocolitis but not spontaneous intestinal perforation is associated with adverse neurological outcome at school age. *Scientific Reports* 10:2373
108. Investigators of the Delhi Neonatal Infection Study (DeNIS) collaboration (2016) Characterisation and antimicrobial resistance of sepsis pathogens in neonates born in tertiary care centres in Delhi, India: a cohort study. *The Lancet Global Health* 4:e752–e760
109. IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, Bundesauswertung Perinatalmedizin: Geburtshilfe, Erfassungsjahr 2022, [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2022/pmgebh/DeQS\\_PM-GEBH\\_2022\\_BUAW\\_Bund\\_2023-07-20.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2022/pmgebh/DeQS_PM-GEBH_2022_BUAW_Bund_2023-07-20.pdf) (Tag des Zugriffs: am 20.09.2023)
110. Jeschke E, Biermann A, Günster C, Böhler T, Heller G, Hummler HD, Bühner C (2016) Mortality and Major Morbidity of Very-Low-Birth-Weight Infants in Germany 2008-2012: A Report Based on Administrative Data. *Frontiers in Pediatrics* 4:23

111. Johnson TJ, Patel AL, Jegier BJ, Engstrom JL, Meier PP (2013) Cost of morbidities in very low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics* 162:243–249.e1
112. Kaufman D, Fairchild KD (2004) Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Clinical Microbiology Reviews* 17:638–680
113. Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G, Maier RF, Stocker M (2018) Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis – At the Crossroad Between Efficient Sepsis Care and Antimicrobial Stewardship. *Frontiers in Pediatrics* 6:285
114. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B, in collaboration with the Israel Neonatal Network (2010) Outcome of Early-Onset Sepsis in a National Cohort of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 125:e736–e740
115. Köstlin-Gille N, Härtel C, Haug C, Göpel W, Zemlin M, Müller A, Poets CF, Herting E, Gille C (2021) Epidemiology of Early and Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birthweight Infants: Data From the German Neonatal Network. *Pediatric Infectious Disease Journal* 40:255–259
116. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (2024) Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS), Modul NEO-KISS, Referenzdaten, Berechnungszeitraum: Januar 2019 bis Dezember 2023, [https://www.nrz-hygiene.de/files/Referenzdaten/NEO/201901\\_202312\\_NEORef\\_DE.pdf](https://www.nrz-hygiene.de/files/Referenzdaten/NEO/201901_202312_NEORef_DE.pdf) (Tag des Zugriffs: 12.06.2024)
117. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2007) Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g - Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 50:1265–1303
118. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2011) Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Instituts* 36:337–339
119. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2012) Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 55:1311–1354
120. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2012) Ergänzende Empfehlung (2011) zur “Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500” (2007). *Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Instituts* 2:13–15
121. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2013) Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen - Ergänzende Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500g aus dem Jahr 2007 und 2012. *Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Instituts* 42:422–431

122. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2013) Risikocharakterisierung intensivmedizinisch behandelter Früh- und Neugeborener und Daten zur Ist-Situation in deutschen neonatologischen Intensivpflegestationen 2013. Supplement zum Epidemiologischen Bulletin des Robert Koch-Instituts 42:1–52
123. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR (2011) Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment is Associated with Adverse Outcomes in Premature Infants. *The Journal of Pediatrics* 159:720–725
124. Lacaze-Masmonteil T, Rosychuk RJ, Robinson JL (2014) Value of a single C-reactive protein measurement at 18 h of age. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 99:76–79
125. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, Chien L-Y, Sale J, The Canadian NICU Network (2000) Variations in Practice and Outcomes in the Canadian NICU Network: 1996–1997. *Pediatrics* 106:1070–1079
126. Lehner R, Leitich H, Jirecek S, Földy M, Kaider A (2001) Retrospective Analysis of Severe Intraventricular Hemorrhage and Early-Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birth-Weight Infants. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 20:833–834
127. Levit O, Bhandari V, Li F-Y, Shabanova V, Gallagher PG, Bizzarro MJ (2014) Clinical and Laboratory Factors That Predict Death in Very Low Birth Weight Infants Presenting With Late-onset Sepsis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 33:143–146
128. Levy O (2007) Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nature Reviews Immunology* 7:379–390
129. Li G, Bielicki JA, Ahmed ASMNU, Islam MS, Berezin EN, Gallacci CB, Guinsburg R, da Silva Figueiredo CE, Santarone Vieira R, Silva AR, Teixeira C, Turner P, Nhan L, Orrego J, Pérez PM, Qi L, Papaevangelou V, Triantafyllidou P, Iosifidis E, Roilides E, Sarafidis K, Jinka DR, Nayakanti RR, Kumar P, Gautam V, Prakash V, Seeralar A, Murki S, Kandraju H, Singh S, Kumar A, Lewis L, Pukayastha J, Nangia S, K N Y, Chaurasia S, Chellani H, Obaro S, Dramowski A, Bekker A, Whitelaw A, Thomas R, Velaphi SC, Ballot DE, Nana T, Reubenson G, Fredericks J, Anugulruengkitt S, Sirisub A, Wong P, Lochindarat S, Boonkasidecha S, Preedisripipat K, Cressey TR, Paopongsawan P, Lumbiganon P, Pongpanut D, Sukrakanchana P, Musoke P, Olson L, Larsson M, Heath PT, Sharland M (2020) Towards understanding global patterns of antimicrobial use and resistance in neonatal sepsis: insights from the NeoAMR network. *Archives of Disease in Childhood* 105:26–31
130. Lin PW, Stoll BJ (2006) Necrotising enterocolitis. *The Lancet* 368:1271–1283
131. Lindberg E, Adlerberth I, Hesselmar B, Saalman R, Strannegård I-L, Åberg N, Wold AE (2004) High Rate of Transfer of *Staphylococcus aureus* from Parental Skin to Infant Gut Flora. *Journal of Clinical Microbiology* 42:530–534
132. Lindner W, Essig A, Hummler HD, Reister F, von Baum H (2016) Mikrobiologisches Screening bei Frühgeborenen: Ergebnisse und Konsequenzen für das Hygienemanagement. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 164:805–812
133. Litz JE, Goedicke-Fritz S, Härtel C, Wagenpfeil G, Zemlin M, Simon A (2019) Umsetzung des mikrobiologischen Kolonisationsscreenings: Umfrage an 80 neonatologischen Intensivstationen. *Epidemiologisches Bulletin* 37:387–392

134. Litz JE, Goedicke-Fritz S, Härtel C, Zemlin M, Simon A (2019) Management of early- and late-onset sepsis: results from a survey in 80 German NICUs. *Infection* 47:557–564
135. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE (2012) Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet* 379:2151–2161
136. Lohr IH, Rettedal S, Natas OB, Naseer U, Oymar K, Sundsfjord A (2013) Long-term faecal carriage in infants and intra-household transmission of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* following a nosocomial outbreak. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 68:1043–1048
137. Madan JC, Salari RC, Saxena D, Davidson L, O’Toole GA, Moore JH, Sogin ML, Foster JA, Edwards WH, Palumbo P, Hibberd PL (2012) Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 97:456–462
138. Mahieu LM, De Muynck AO, Ieven MM, De Dooy JJ, Goossens HJ, Van Reempts PJ (2001) Risk factors for central vascular catheter-associated bloodstream infections among patients in a neonatal intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 48:108–116
139. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B, The Israel Neonatal Network (2005) Pathogen-Specific Early Mortality in Very Low Birth Weight Infants with Late-Onset Sepsis: A National Survey. *Clinical Infectious Diseases* 40:218–224
140. Mammina C, di Carlo P, Cipolla D, Giuffrè M, Casuccio A, di Gaetano V, Plano MRA, d’Angelo E, Titone L, Corsello G (2007) Surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit: prominent role of cross transmission. *American Journal of Infection Control* 35:222–230
141. de Man P, Verhoeven B, Verbrugh H, Vos M, van den Anker J (2000) An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *The Lancet* 355:973–978
142. Mari G, Bursac Z, Goedecke PJ, Dhanireddy R (2018) Factors Associated With Improvements in Mortality and Morbidity Rates of Very-Low-Birth-Weight Infants: A Cohort Study. *Global Pediatric Health* 5:1–10
143. Marissen JS Vancomycin-Ototoxizität bei Frühgeborenen. *Med. Diss. Lübeck, 2020*
144. Massart N, Camus C, Benezit F, Moriconi M, Fillatre P, Le Tulzo Y (2020) Incidence and risk factors for acquired colonization and infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacilli: a retrospective analysis in three ICUs with low multidrug resistance rate. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 39:889–895
145. Mestrovic T, Robles Aguilar G, Swetschinski LR, Ikuta KS, Gray AP, Davis Weaver N, Han C, Wool EE, Gershberg Hayoon A, Hay SI, Dolecek C, Sartorius B, Murray CJL, Addo IY, Ahinkorah BO, Ahmed A, Aldeyab MA, Allel K, Ancuceanu R, Anyasodor AE, Ausloos M, Barra F, Bhagavathula AS, Bhandari D, Bhaskar S, Cruz-Martins N, Dastiridou A, Dokova K, Dubljanin E, Durojaiye OC, Fagbamigbe AF, Ferrero S, Gaal PA, Gupta VB, Gupta VK, Gupta VK, Herteliu C, Hussain S, Ilic IM, Ilic MD, Jamshidi E, Joo T, Karch A, Kisa A, Kisa S, Kostyanev T, Kyu HH, Lám J, Lopes G, Mathioudakis AG, Mentis A-FA, Michalek IM, Moni MA, Moore CE, Mulita F, Negoj I, Negoj RI, Palicz T, Pana A, Perdigão J, Petcu I-R, Rabiee N, Rawaf DL, Rawaf S, Shakhmardanov

- MZ, Sheikh A, Silva LMLR, Skryabin VY, Skryabina AA, Socea B, Stergachis A, Stoeva TZ, Sumi CD, Thiyagarajan A, Tovani-Palone MR, Yesiltepe M, Zaman SB, Naghavi M (2022) The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis. *The Lancet Public Health* 7:e897–e913
146. Mollitt DL, Tepas JJ, Talbert JL (1988) The role of coagulase-negative *Staphylococcus* in neonatal necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery* 23:60–63
  147. Molloy EJ, Wynn JL, Bliss J, Koenig JM, Keij FM, McGovern M, Kuester H, Turner MA, Giannoni E, Mazela J, Degtyareva M, Strunk T, Simons SHP, Janota J, Plotz FB, van den Hoogen A, de Boode W, Schlapbach LJ, Reiss IKM, The Infection, Inflammation, Immunology and Immunisation (I4) section of the ESPR (2020) Neonatal sepsis: need for consensus definition, collaboration and core outcomes. *Pediatric Research* 88:2–4
  148. Morowitz MJ, Poroyko V, Caplan M, Alverdy J, Liu DC (2010) Redefining the Role of Intestinal Microbes in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics* 125:777–785
  149. Mowitz ME, Dukhovny D, Zupancic JAF (2018) The cost of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 23:416–419
  150. Mukhopadhyay S, Puopolo KM, Hansen NI, Lorch SA, DeMauro SB, Greenberg RG, Cotten CM, Sánchez PJ, Bell EF, Eichenwald EC, Stoll BJ (2020) Impact of Early-Onset Sepsis and Antibiotic Use on Death or Survival with Neurodevelopmental Impairment at 2 Years of Age among Extremely Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics* 221:39–46.e5
  151. Mukhopadhyay S, Puopolo KM, Hansen NI, Lorch SA, DeMauro SB, Greenberg RG, Cotten CM, Sanchez PJ, Bell EF, Eichenwald EC, Stoll BJ (2021) Neurodevelopmental outcomes following neonatal late-onset sepsis and blood culture-negative conditions. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 106:467–473
  152. Mularoni A, Madrid M, Azpeitia A, Valls i Soler A (2014) The Role of Coagulase-negative *Staphylococci* in Early Onset Sepsis in a Large European Cohort of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatric Infectious Disease Journal* 33:e121–e125
  153. Multicenter Study Collaborative Group for Evaluation of Outcomes in Very Low Birth Weight Infants (2023) A multicenter prospective cohort study of late-onset sepsis and its poor prognosis in very low birth weight infants. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 61:228–234
  154. Munoz-Price LS, Rosa R, Castro JG, Laowansiri P, Latibeaudiere R, Namias N, Tarima S (2016) Evaluating the Impact of Antibiotic Exposures as Time-Dependent Variables on the Acquisition of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Critical Care Medicine* 44:e949–e956
  155. Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (2023) Frequently Asked Questions. <https://www.nak-deutschland.org/nak-deutschland/faq.html> (Tag des Zugriffs: 09.11.2023)
  156. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (2020) Protokoll der Surveillance von nosokomialen Infektionen, multiresistenten Erregern und Antibiotika-Anwendungen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g, NEO-KISS Protokoll. [https://www.nrz-hygiene.de/files/Protokolle/NEO%20Protokolle/NEOKISS\\_Protokoll\\_Jun\\_2020.pdf](https://www.nrz-hygiene.de/files/Protokolle/NEO%20Protokolle/NEOKISS_Protokoll_Jun_2020.pdf) (Tag des Zugriffs: 14.05.2023)

157. Neu J, Walker WA (2011) Necrotizing Enterocolitis. *New England Journal of Medicine* 364:255–264
158. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ (2016) Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 13:590–600
159. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, Gregory KE, Kroll JS, McMurtry V, Ferris MJ, Engstrand L, Lilja HE, Hollister EB, Versalovic J, Neu J (2017) Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome* 5:31
160. Pammi M, Flores A, Versalovic J, Leeflang MM (2017) Molecular assays for the diagnosis of sepsis in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2:1–92
161. Parm Ü, Metsvaht T, Sepp E, Ilmoja M-L, Pisarev H, Pauskar M, Lutsar I (2011) Risk factors associated with gut and nasopharyngeal colonization by common Gram-negative species and yeasts in neonatal intensive care units patients. *Early Human Development* 87:391–399
162. Parm Ü, Metsvaht T, Sepp E, Ilmoja M-L, Pisarev H, Pauskar M, Lutsar I (2011) Mucosal surveillance cultures in predicting Gram-negative late-onset sepsis in neonatal intensive care units. *Journal of Hospital Infection* 78:327–332
163. Payne NR, Carpenter JH, Badger GJ, Horbar JD, Rogowski J (2004) Marginal Increase in Cost and Excess Length of Stay Associated With Nosocomial Bloodstream Infections in Surviving Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 114:348–355
164. Perez-Muñoz ME, Arrieta M-C, Ramer-Tait AE, Walter J (2017) A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* 5:48
165. Perlman SE, Saiman L, Larson EL (2007) Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *American Journal of Infection Control* 35:177–182
166. Peterson LR (2005) Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance. *Clinical Microbiology and Infection* 11:4–16
167. Pfeifer Y, Wilharm G (2013) *Acinetobacter baumannii*—ein Krankenhauskeim mit beunruhigendem Entwicklungspotenzial. *Epidemiologisches Bulletin* 32:295–299
168. Piening BC, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F (2017) Pathogen-specific mortality in very low birth weight infants with primary bloodstream infection. *PLOS one* 12:1–13
169. Polin RA, Denson S, Brady MT, The Committee on Fetus and Newborn, The Committee on Infectious Diseases (2012) Epidemiology and Diagnosis of Health Care–Associated Infections in the NICU. *Pediatrics* 129:e1104–e1109
170. Polin RA, The Committee on Fetus and Newborn (2012) Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* 129:1006–1015
171. Ponnusamy V, Venkatesh V, Curley A, Musonda P, Brown N, Tremlett C, Clarke P (2012) Segmental percutaneous central venous line cultures for diagnosis of catheter-related sepsis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 97:273–278

172. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, The Committee on Fetus and Newborn, The Committee on Infectious Diseases (2018) Management of Neonates Born at  $\leq 34 \frac{6}{7}$  Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* 142:e20182896
173. Puri J, Revathi G, Faridi MMA, Talwar V, Kumar A, Parkash B (1995) Role of body surface cultures in prediction of sepsis in a neonatal intensive care unit. *Annals of Tropical Paediatrics* 15:307–311
174. Rampersaud R, Randis TM, Ratner AJ (2012) Microbiota of the upper and lower genital tract. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 17:51–57
175. van der Ree M, Tanis JC, Van Braeckel KNJA, Bos AF, Roze E (2011) Functional impairments at school age of preterm born children with late-onset sepsis. *Early Human Development* 87:821–826
176. Rettedal S, Löhr IH, Bernhoff E, Natås OB, Sundsfjord A, Øymar K (2015) Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae among pregnant women in Norway: prevalence and maternal–neonatal transmission. *Journal of Perinatology* 35:907–912
177. Rettedal S, Löhr IH, Natås O, Giske CG, Sundsfjord A, Øymar K (2012) First outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Norwegian neonatal intensive care unit; associated with contaminated breast milk and resolved by strict cohorting. *Journal of Pathology, Microbiology and Immunology (APMIS Journal)* 120:612–621
178. Robinson J (2014) Cochrane in context: Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: Cochrane in context: Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal* 9:672–674
179. Scheithauer S, Oude-Aost J, Heimann K, Haefner H, Schwanz T, Waitschies B, Kampf G, Orlikowsky T, Lemmen SW (2011) Hand hygiene in pediatric and neonatal intensive care unit patients: Daily opportunities and indication- and profession-specific analyses of compliance. *American Journal of Infection Control* 39:732–737
180. Scheithauer S, Simon A (2015) Mikrobiologisches Kolonisationscreening bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. *Krankenhaushygiene up2date* 10:265–274
181. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP (1996) Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *The Journal of Pediatrics* 129:275–278
182. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, Nelle M, Bucher HU, Latal B, the Swiss Neonatal Network and Follow-Up Group (2011) Impact of Sepsis on Neurodevelopmental Outcome in a Swiss National Cohort of Extremely Premature Infants. *Pediatrics* 128:e348–e357
183. Schöndorf D, Simon A, Wagenpfeil G, Gärtner B, Geipel M, Zemlin M, Schöndorf M, Meyer S (2020) Colonization Screening Targeting Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens Does Not Increase the Use of Carbapenems in Very Low Birth Weight Infants. *Frontiers in Pediatrics* 8:427

184. Schöndorf DF Retrospektives Audit im Rahmen des klinikinternen Qualitätsmanagements zum Einfluss des Kolonisierungsscreenings auf mikrobiologische Diagnostik und Antibiotika-Therapie der Late onset Sepsis bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g. Med. Diss. Homburg, 2020
185. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, Hudson Jain J, Lynfield R (2016) Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics* 138:e20162013
186. Schröder C, Schwab F, Behnke M, Breier A-C, Maechler F, Piening B, Dettenkofer M, Geffers C, Gastmeier P (2015) Epidemiology of healthcare associated infections in Germany: Nearly 20 years of surveillance. *International Journal of Medical Microbiology* 305:799–806
187. Schwab F, Zibell R, Piening B, Geffers C, Gastmeier P (2015) Mortality Due to Bloodstream Infections and Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatric Infectious Disease Journal* 34:235–240
188. Seale J, Millar M (2014) Perinatal vertical transmission of antibiotic-resistant bacteria: a systematic review and proposed research strategy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 121:923–928
189. Seidel J, Haller S, Eckmanns T, Harder T (2018) Routine screening for colonization by Gram-negative bacteria in neonates at intensive care units for the prediction of sepsis: systematic review and meta-analysis. *The Journal of Hospital Infection* 99:367–380
190. Shah J, Jefferies A, Yoon E, Lee S, Shah P, on behalf of the Canadian Neonatal Network (2014) Risk Factors and Outcomes of Late-Onset Bacterial Sepsis in Preterm Neonates Born at \textless 32 Weeks' Gestation. *American Journal of Perinatology* 32:675–682
191. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ (2017) Neonatal sepsis. *The Lancet* 390:1770–1780
192. Sherman MP (2010) New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention. *Clinics in perinatology* 37:565–579
193. Shim S-Y, Cho SJ, Park EA (2021) Neurodevelopmental Outcomes at 18–24 Months of Corrected Age in Very Low Birth Weight Infants with Late-onset Sepsis. *Journal of Korean Medical Science* 36:e205
194. Shin J, Kang HM, Kim SY, Youn Y-A, Choi CW, Chang YS (2024) The effect of minimizing central line days for very low birth weight infants through quality improvement. *Scientific Reports* 14:3854
195. Simon A, Tenenbaum T (2013) Surveillance of Multidrug-resistant Gram-negative Pathogens in High-risk Neonates - Does it Make a Difference? *Pediatric Infectious Disease Journal* 32:407–409
196. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD (2014) Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clinical Microbiology Reviews* 27:21–47
197. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association* 315:801

198. Smith A, Saiman L, Zhou J, Della-Latta P, Jia H, Graham PL (2010) Concordance of Gastrointestinal Tract Colonization and Subsequent Bloodstream Infections With Gram-negative Bacilli in Very Low Birth Weight Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatric Infectious Disease Journal* 29:831–835
199. Song E, Mejías A, Antonara S (2018) *Serratia* Species. In: Long SS, Prober CG, Fischer M (Hrsg.): *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 5. Auflage, 835-837, Elsevier, Philadelphia
200. Stewart CJ, Embleton ND, Marrs ECL, Smith DP, Fofanova T, Nelson A, Skeath T, Perry JD, Petrosino JF, Berrington JE, Cummings SP (2017) Longitudinal development of the gut microbiome and metabolome in preterm neonates with late onset sepsis and healthy controls. *Microbiome* 5:75
201. Stichtenoth G, Demmert M, Bohnhorst B, Stein A, Ehlers S, Heitmann F, Rieger-Fackeldey E, Olbertz D, Roll C, Emeis M, Mögel M, Schiffmann H, Wieg C, Wintgens J, Herting E, Göpel W, Härtel C (2012) Major contributors to hospital mortality in very-low-birth-weight infants: data of the birth year 2010 cohort of the German Neonatal Network. *Klinische Padiatrie* 224:276–281
202. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2004) Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. *Journal of the American Medical Association* 292:2357–2365
203. Stoll BJ, Hansen N (2003) Infections in VLBW infants: studies from the NICHD neonatal research network. *Seminars in Perinatology* 27:293–301
204. 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 L-A, Poole WK (2002) Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 110:285–291
205. 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 L-A, Poole WK (2002) Changes in Pathogens Causing Early-Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *New England Journal of Medicine* 347:240–247
206. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, Laptook AR, Sánchez PJ, van Meurs KP, Wyckoff M, Das A, Hale EC, Ball MB, Newman NS, Schibler K, Poindexter BB, Kennedy KA, Cotten CM, Watterberg KL, D’Angio CT, DeMauro SB, Truog WE, Devaskar U, Higgins RD (2015) Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *Journal of the American Medical Association* 314:1039–1051
207. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, Laptook A, Walsh M, Oh W, Hale E (2005) Very Low Birth Weight Preterm Infants With Early Onset Neonatal Sepsis: The Predominance of Gram-Negative Infections Continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002–2003. *Pediatric Infectious Disease Journal* 24:635–639

208. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, Bizzarro MJ, Goldberg RN, Frantz ID, Hale EC, Shankaran S, Kennedy K, Carlo WA, Watterberg KL, Bell EF, Walsh MC, Schibler K, Lupton AR, Shane AL, Schrag SJ, Das A, Higgins RD, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2011) Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 127:817–826
209. Stone HH, Kolb LD, Geheber CE (1979) Bacteriologic considerations in perforated Necrotizing Enterocolitis: *Southern Medical Journal* 72:1540–1544
210. Stone PW, Gupta A, Loughrey M, Della-Latta P, Cimiotti J, Larson E, Rubenstein D, Saiman L (2003) Attributable costs and length of stay of an Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 24:601–606
211. Strenger V, Gschliesser T, Grisold A, Zarfel G, Feierl G, Masoud L, Hoenigl M, Resch B, Müller W, Urlsberger B (2011) Orally administered colistin leads to colistin-resistant intestinal flora and fails to prevent faecal colonisation with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteria in hospitalised newborns. *International Journal of Antimicrobial Agents* 37:67–69
212. Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, Yu Z, Newburg DS, Ward DV, Morrow AL (2014) Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals. *Microbiome* 2:36
213. Tarr PI, Warner BB (2016) Gut bacteria and late-onset neonatal bloodstream infections in preterm infants. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 21:388–393
214. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testin (2024). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, Version 14.0. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_14.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_14.0_Breakpoint_Tables.pdf) (Tag des Zugriffs: 10.09.2024)
215. Torrazza RM, Neu J (2013) The Altered Gut Microbiome and Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in Perinatology* 40:93–108
216. Tsai M-H, Lee I-T, Chu S-M, Lien R, Huang H-R, Chiang M-C, Fu R-H, Hsu J-F, Huang Y-C (2016) Clinical and Molecular Characteristics of Neonatal Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteremia: A 12-Year Case-Control-Control Study of a Referral Center in Taiwan. *PLOS one* 11:e0159744
217. Tuffs A (2012) Neonatal ward in Bremen is closed down again after two more deaths of babies. *BMJ* 344:e1680–e1680
218. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (2024) Levels and trends in child mortality: Report 2023, Estimates developed by the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. <https://childmortality.org/wp-content/uploads/2024/03/UNIGME-2023-Child-Mortality-Report.pdf> (Tag des Zugriffs: 07.08.2024)
219. Ussat M, Vogtmann C, Gebauer C, Pulzer F, Thome U, Knüpfer M (2015) The role of elevated central-peripheral temperature difference in early detection of late-onset sepsis in preterm infants. *Early Human Development* 91:677–681

220. Van Mechelen K, Meeus M, Matheussen V, Donders G, Jacquemyn Y, Mahieu L (2021) Association between maternal cervicovaginal swab positivity for *Ureaplasma* spp. or other microorganisms and neonatal respiratory outcome and mortality. *Journal of Perinatology* 41:1–11
221. Vijayakanthi N, Bahl D, Kaur N, Maria A, Dubey NK (2013) Frequency and Characteristics of Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Organisms in Neonates: A Prospective Cohort Study. *BioMed Research International* 2013:1–8
222. Walker O, Babb C, Karampatsas K, Richards J, Kennea N (2019) Screening for colonisation with gentamicin-resistant Gram-negative organisms on the neonatal unit: does positive screening predict sepsis? *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 104:113–114
223. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, Weinstock GM, Sodergren E, Shaikh N, Hoffmann JA, Linneman LA, Hamvas A, Khanna G, Rouggy-Nickless LC, Ndao IM, Shands BA, Escobedo M, Sullivan JE, Radmacher PG, Shannon WD, Tarr PI (2016) Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *The Lancet* 387:1928–1936
224. Washam M, Woltmann J, Haberman B, Haslam D, Staat MA (2017) Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in the neonatal intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control* 45:1388–1393
225. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, Daily P, Apostol M, Petit S, Farley M, Lynfield R, Reingold A, Hansen NI, Stoll BJ, Shane AL, Zell E, Schrag SJ (2011) The Burden of Invasive Early-onset Neonatal Sepsis in the United States, 2005–2008. *Pediatric Infectious Disease Journal* 30:937–941
226. Wolf M, Abu Shqara R, Naskovica K, Zilberfarb IA, Sgayer I, Glikman D, Rechnitzer H, Fleisher Sheffer V, Bornstein J (2021) Vertical Transmission of Extended-Spectrum, Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae during Preterm Delivery: A Prospective Study. *Microorganisms* 9:506
227. World Health Organization (2022) International classification of diseases, Eleventh Revision (ICD-11). <https://icd.who.int/browse11/l/m/en> (Tag des Zugriffs: 23.02.2023)
228. World Health Organization (2023) Born too Soon: decade of action on preterm birth. <https://data.unicef.org/resources/born-too-soon-decade-of-action-on-preterm-birth/> (Tag des Zugriffs: 03.01.2024).
229. Wynn JL (2016) Defining neonatal sepsis. *Current Opinion in Pediatrics* 28:135–140
230. Wynn JL, Hansen NI, Das A, Cotten CM, Goldberg RN, Sánchez PJ, Bell EF, Van Meurs KP, Carlo WA, Laptook AR, Higgins RD, Benjamin DK, Stoll BJ (2013) Early Sepsis Does Not Increase the Risk of Late Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates. *The Journal of Pediatrics* 162:942-948.e3
231. Wynn JL, Polin RA (2018) Progress in the management of neonatal sepsis: the importance of a consensus definition. *Pediatric Research* 83:13–15

232. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA (2014) Time for a Neonatal-Specific Consensus Definition for Sepsis: Pediatric Critical Care Medicine 15:523–528
233. Wyres KL, Holt KE (2018) Klebsiella pneumoniae as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. Current Opinion in Microbiology 45:131–139
234. Yaacobi N, Bar-Meir M, Shchors I, Bromiker R (2015) A Prospective Controlled Trial of the Optimal Volume for Neonatal Blood Cultures. Pediatric Infectious Disease Journal 34:351–354
235. Zbinden A, Zbinden R, Berger C, Arlettaz R (2015) Case Series of Bifidobacterium longum Bacteremia in Three Preterm Infants on Probiotic Therapy. Neonatology 107:56–59
236. Zemlin M, Berger A, Franz A, Gille C, Härtel C, Küster H, Müller A, Pohlandt F, Simon A, Merz W (2018) Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-008l\\_S2k\\_Bakterielle\\_Infektionen\\_Neugeborene\\_2021-03-abgelaufne.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-008l_S2k_Bakterielle_Infektionen_Neugeborene_2021-03-abgelaufne.pdf) (Tag des Zugriffs: 27.08.2022)
237. Ziegler R, Schäfer S (2015) Das mikrobiologische Kolonisationsscreening bei Neu- und Frühgeborenen. Krankenhaushygiene up2date 8:9–26
238. Ziehm D, Scharlach M (2017) Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt: Multiresistenzen bei gramnegativen Bakterien. <https://www.nlga.niedersachsen.de/download/172828> (Tag des Zugriffs: 28.09.2022)
239. Zweigner J, Simon A (2017) Multiresistente gramnegative Erreger in der Pädiatrie. Pädiatrie up2date 12:123–137
240. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (2017) GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. <https://www.p-e-g.org/files/content/Ueber%20uns/GERMAP/GERMAP-2015deutsch.pdf> (Tag des Zugriffs: 14.04.2023)
241. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2018) Prävention von Gefäßkatheter-assoziierten Infektionen bei Früh- und Neugeborenen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 61:608–626

## 7 Anhänge

### 7.1 Definitionen - Sepsis

Die Sepsis-Definitionen richteten sich nach den folgenden NEO-KISS-Kriterien, die aus [156] entnommen wurden:

#### Klinische Sepsis (ohne Erregernachweis)

|  |   |
|--|---|
| <b>ALLE folgenden Kriterien:</b>   |   |
| 1. <b>Betreuender Arzt beginnt geeignete antimikrobielle Therapie für Sepsis für mindestens 5 Tage*</b>                              |   |
| 2. <b>KEIN Erregernachweis** in der Blutkultur oder nicht getestet</b>   |   |
| 3. <b>KEINE offensichtliche Infektion an anderer Stelle</b>  |   |
| <b>UND zwei der folgenden Kriterien<br/>(ohne andere erkennbare Ursache)</b>   |   |
| ▪ <b>Fieber</b> (>38 °C) oder <b>Temperaturinstabilität</b> (häufiges Nachstellen des Inkubators) oder <b>Hypothermie</b> (<36.5 °C) | ▪ <b>unerklärte metabolische Azidose</b> (BE < -10 mval/l)  |
| ▪ <b>Tachykardie</b> (> 200/min) oder neu/vermehrte <b>Bradykardien</b> (<80/min)  | ▪ <b>neu aufgetretene Hyperglykämie</b> (>140mg/dl)   |
| ▪ <b>Rekapillarisierungszeit (RKZ)</b> >2s   | ▪ <b>anderes Sepsiszeichen</b> (Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet), laborchemische Zeichen (CRP, Interleukin***), erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie) |
| ▪ <b>neu oder vermehrte Apnoe(en)</b> (>20s)   |   |

Hinweise zu \* und \*\*:

\* Ein Therapietag ist, analog zur Definition der Antibiotikatage, ein „Tag, an dem der Patient systemisch wirksame Antibiotika (oral oder parenteral) erhalten hat“. Der Tag, an dem die erste Gabe verabreicht wurde, wird als erster Therapietag gezählt, der Tag an dem die letzte Gabe verabreicht wurde, wird als letzter Therapietag gezählt. Diese gilt unabhängig von der Anzahl der Gaben oder deren vermuteter Wirksamkeit/Wirkungsdauer.

\*\* Ein einmaliger Nachweis von KNS in der Blutkultur muss die Diagnose der klinischen Sepsis noch nicht ausschließen. Eine klinische Sepsis kann auch diagnostiziert werden, wenn einmalig KNS in der Blutkultur gewachsen sind, dies als Kontamination der Blutkultur gewertet wird, die übrigen Kriterien der KNS Sepsis aber nicht erfüllt und die der klinischen Sepsis erfüllt sind.

\*\*\* Hier verwendete Grenzwertefolgender Laborparameter:

C-reaktives Protein (CRP) > 1 milligramm/deziliter (mg/dl), Immature Neutrophil/Total Neutrophil Ratio (I/T-Quotient) > 0,2, Leukozytenzahl < 5/nanoliter (nl), Thrombozytenzahl < 100/nl; Interleukin wurde nicht berücksichtigt

### Mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit Erregernachweis (aber keine KNS)

|  |  |
|--|--|
| <b>Erreger aus Blut oder Liquor isoliert, der kein KNS* ist<br/>(Erreger darf mit Infektion an anderer Stelle nicht verwandt sein)</b> |  |
| <b>UND zwei der folgenden Kriterien</b>  |  |
| ▪ <b>Fieber</b> (>38 °C) oder <b>Temperaturinstabilität</b> (häufiges Nachstellen des Inkubators) oder <b>Hypothermie</b> (<36.5 °C)   | ▪ <b>unerklärte metabolische Azidose</b> (BE < -10 mval/l)   |
| ▪ <b>Tachykardie</b> (> 200/min) oder neu/vermehrte <b>Bradykardien</b> (<80/min)  | ▪ <b>neu aufgetretene Hyperglykämie</b> (>140mg/dl)  |
| ▪ <b>Rekapillarierungszeit (RKZ)</b> >2s   | ▪ <b>anderes Sepsiszeichen</b> (Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet), laborchemische Zeichen (CRP, Interleukin**), erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie) |
| ▪ <b>neu oder vermehrte Apnoe(en)</b> (>20s)   |  |

\* Für die vorliegende Untersuchung nur Berücksichtigung von Erregern aus Blut (keine Koagulase negative Staphylokokken [KNS])

\*\*Hier verwendete Grenzwertefolgender Laborparameter:

CRP > 1 mg/dl, I/T-Quotient > 0,2, Leukozytenzahl < 5 nl, Thrombozytenzahl < 100/nl; Interleukin wurde nicht berücksichtigt

## Mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit KNS als alleinigem Erreger bzw. KNS-Sepsis

|   |   |
|---|---|
| <b>KNS als einziger Erreger aus Blut isoliert</b>   |   |
| <b>UND EINER der folgenden Laborparameter<br/>(ohne andere erkennbare Ursache)</b>  |   |
| CRP >2,0mg/dl oder Interleukin**  | I/T-Ratio >0,2 (unreife Granulozyten / gesamt Granulozyten)   |
| Thrombozyten < 100/nl   | Leukozyten < 5/nl (ohne Erythroblasten)   |
| <b>UND zwei der folgenden Kriterien<br/>(ohne andere erkennbare Ursache)</b>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Fieber</u> (&gt;38 °C) oder <u>Temperaturinstabilität</u> (häufiges Nachstellen des Inkubators) oder <u>Hypothermie</u> (&lt;36.5 °C)</li> <li>▪ <u>Tachykardie</u> (&gt; 200/min) oder neu/vermehrte <u>Bradykardien</u> (&lt;80/min)</li> <li>▪ <u>Rekapillarisierungszeit</u> &gt;2s</li> <li>▪ neu oder vermehrte <u>Apnoe(en)</u> (&gt;20s)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unerklärte metabolische <u>Azidose</u> (BE &lt; -10 mval/l)</li> <li>▪ neu aufgetretene Hyperglykämie (&gt;140mg/dl)</li> <li>▪ <u>anderes</u> Sepsiszeichen (Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet), erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie)</li> </ul> |

\*\* Interleukin wurde nicht berücksichtigt

## 7.2 Definition - Nekrotisierende Enterokolitis

Die NEK-Definition richtete sich nach den folgenden NEO-KISS-Kriterien, die aus [156] entnommen wurden:

Für die Diagnose einer NEK wird entweder die Kombination aus einem radiologischen Zeichen und zwei klinischen Symptomen oder die histologisch gestellte Diagnose aus Material des OP-Präparates gefordert (Histologie alleine bereits ausreichend):

|  |   |
|--|---|
| <b>EINES der folgenden radiologischen* Zeichen</b>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Pneumoperitoneum</li><li>▪ Pneumatosis intestinalis (Gasblasen in Darmwand)</li><li>▪ Unverändert stehende Dünndarmschlingen</li></ul> |   |
| <b>UND ZWEI der folgenden Kriterien (ohne andere Ursache)</b>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Erbrechen</li><li>▪ Nahrungs- („Magen-“) Reste</li><li>▪ geblähter Bauch</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Flankenrötung</li><li>▪ Wiederholt mikroskopisch (Hämoccult) oder makroskopisch Blut im Stuhl</li></ul> |
| <b>ODER</b>  |   |
| <b>Diagnose durch histologische Untersuchung des OP-Präparates</b>   |   |

\* Die genannten radiologischen Zeichen können durch klassische Röntgenaufnahmen, aber auch durch aussagekräftige Befunde aus anderen bildgebenden Verfahren (Ultraschall, Computertomographie, Magnetresonanztomographie) erbracht werden.

## **8 Danksagung**

Ich bedanke mich herzlich bei Prof. Dr. med. Egbert Herting für die Möglichkeit, in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin an der Universität zu Lübeck promovieren zu können.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christoph Härtel und meiner Ko-Betreuerin Dr. med. Julia Pagel für die Möglichkeit der Promotion, die fortwährende Unterstützung, Motivation und dafür, stets ein offenes Ohr für Fragen oder Probleme zu haben. Durch Euch habe ich einen spannenden Einblick in die Forschungstätigkeit im Bereich der Neonatologie erhalten. Ihr seid und bleibt große Vorbilder in vielerlei Hinsicht für mich.

Vielen Dank an meine Eltern, meine Schwester und meinen Schwager für eure stetige Unterstützung, Geduld und Bestärkung. Ein besonderer Dank gilt meinem Ehemann, der mir auch in schwierigen Phasen stets zur Seite stand und mir immer eine große Stütze war.

## 9 Lebenslauf

## Publikationen

1. Härtel C, Faust K, Fortmann I, Humberg A, Pagel J, **Haug C**, Kühl R, Bohnhorst B, Pirr S, Viemann D, Simon A, Zemlin M, Poralla S, Müller A, Köstlin-Gille N, Gille C, Heckmann M, Rupp J, Herting E, Göpel W (2020) Sepsis related mortality of extremely low gestational age newborns after the introduction of colonization screening for multi-drug resistant organisms. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 9:144
2. Köstlin-Gille N, Härtel C, **Haug C**, Göpel W, Zemlin M, Müller A, Poets CF, Herting E, Gille C (2021) Epidemiology of Early and Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birthweight Infants: Data From the German Neonatal Network. *Pediatric Infectious Disease Journal* 40:255–259
3. Faust K\*, **Haug C\***, Pagel J, Jensen R, Stein A, Felderhoff-Müser U, Frommhold D, Wieg C, Hillebrand G, Schmidt E, Koch L, Schmidtke S, Simon A, Zemlin M, Meyer S, Scholzen C, Köstlin-Gille N, Gille C, Longardt A-C, Kärlin M, Lusgal M, Göpel W, Krone M, Kampmeier S, Herting E, Rupp J, Nurjadi D, König I, Härtel C: Hand hygiene versus additional gown and non-sterile glove use to prevent sepsis in preterm infants colonized with multi-resistant drug bacteria: The cluster-randomized, cross-over, non-inferiority BALTIC trial

\* geteilte Erstautorenschaft

Aktueller Status: In Review at British Medical Journal