

**Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der
Universität Tübingen**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. I. B. Autenrieth

**Risikofaktoren für die Kolonisierung und Infektion
von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter ≤ 34 SSW
mit Vancomycin- resistenten Enterokokken und
*Staphylococcus aureus***

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Ulrike Wilma Bauer
aus
Freudenstadt**

2012

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Heeg
2. Berichterstatter: Professor Dr. C. F. Poets

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Bakterielle Kolonisierung von Neugeborenen	6
1.2 Enterokokken	6
1.2.1 Vancomycin- resistente Enterokokken	7
1.2.2 Besiedlung	7
1.2.3 Übertragung und klinische Bedeutung	8
1.2.4 Antibiotikaresistenz	9
1.2.5 Therapieprinzipien bei Infektionen mit Vancomycin- resistenten Enterokokken	10
1.2.6 Epidemiologische Situation und volkswirtschaftliche Bedeutung.....	11
1.2.7 VRE bei Neugeborenen	13
1.3 <i>Staphylococcus aureus</i>	14
1.3.1 Besiedlung und Übertragung von <i>S. aureus</i>	14
1.3.2 Virulenzfaktoren.....	15
1.3.3 Methicillin- resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	17
1.3.4 Therapie bei MRSA	17
1.3.5 Epidemiologische Situation und volkswirtschaftliche Bedeutung	18
1.3.6 <i>Staphylococcus aureus</i> bei Neugeborenen	19
1.4 Hintergrund und Fragestellung der Studie	20
2. Material und Methoden	21
2.1 Studiendesign und Patientencharakteristika.....	21
2.2 Patientenrekrutierungen.....	21
2.3 Patientencharakteristika.....	22
2.4 Definition der untersuchten Parameter	22
2.5 Begriffsdefinitionen	27
2.6 Statistik	27
3. Ergebnisse	29
3.1 Geschlecht	29
3.2 Schwangerschaftswochen (SSW).....	31
3.3 Geburtsgewicht	34
3.4 Geburtsmodus	36
3.5 Mehrlinge	38
3.6 Konsile	42
3.7 Operationen	44
3.8 Antibiotikatherapie des Frühgeborenen: Ja/Nein.....	46
3.9 Antibiotikatherapie des Frühgeborenen: Anzahl der Therapietage.....	48
3.10 Antibiotikatherapie der Mutter	50
3.11 Verlegung aus einer auswärtigen Klinik oder Verlegung innerhalb des Universitätsklinikums Tübingen	53
3.12 Gesamtverweildauer auf der Neonatologie.....	55
3.13 Verlegungen innerhalb der Abteilung Neonatologie	57
3.14 Beatmung	59
3.14.1 Continuous Positive Airway Pressure (CPAP).....	59
3.14.2 Maschinelle Beatmung.....	62
3.14.3 Sauerstofftherapie mit O ₂ - Brille	64
3.15 Zentraler Venenkatheter (ZVK).....	66
3.16 Peripherer Venenkatheter (PVK)	68
3.17 Nierenkatheter	71

3.18 Harnblasenkatheter.....	73
3.19 Thoraxdrainage.....	75
3.20 Magensonde.....	77
4. Diskussion.....	82
4.1 Untersuchung der demographischen Daten.....	82
4.2 Untersuchung der Risikofaktoren.....	83
4.2.1 Geburtsmodus.....	83
4.2.2 Mehrlinge.....	84
4.2.3 Konsile.....	85
4.2.4 Operationen.....	86
4.2.5 Antibiotikatherapie des Frühgeborenen.....	86
4.2.6 Antibiotikatherapie der Mutter.....	87
4.2.7 Verlegung aus einer auswärtigen Klinik oder Verlegung innerhalb des Universitätsklinikums Tübingen.....	88
4.2.8 Gesamtverweildauer auf der Neonatologie.....	89
4.2.9 Verlegungen innerhalb der Abteilung Neonatologie.....	90
4.2.10 Beatmung.....	90
4.2.11 Katheterstatus.....	92
5. Limitationen der Studie.....	94
6. Schlussfolgerung.....	95
7. Zusammenfassung.....	96
8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	98
8.1 Verzeichnis der Abbildungen.....	98
8.1 Verzeichnis der Tabellen.....	101
9. Literaturverzeichnis.....	104
10. Abkürzungsverzeichnis.....	110
11. Danksagung.....	112
12. Lebenslauf.....	113

1. Einleitung

1.1 Bakterielle Kolonisierung von Neugeborenen

Eine Kolonisierung von Neugeborenen mit zahlreichen Mikroorganismen beginnt bereits während oder wenige Minuten nach der Geburt [1], [2]. Ross et al. [3] und Miller et al. [4] konnten unter anderem Bakterien wie *Staphylococcus aureus* und *Enterococcus spp.* in der zervikalen und vaginalen Mikroflora von Schwangeren nachweisen, die somit auf das Neugeborene übertragen werden können. *S. aureus* und die wichtigsten Vertreter der Enterokokken *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis* sind Kommensalen des menschlichen Organismus, zugleich sind sie aber häufig Ursache von Harnwegsinfektionen, (postoperativen) Wundinfektionen und Abszessen [4], [5]. Vor allem bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit einem geringen Geburtsgewicht sind Infektionen eine wichtige Ursache für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt und eine erhöhte Morbidität sowie Mortalität [6], [7].

Ein zunehmendes Problem von *S. aureus*, *E. faecalis* und *E. faecium* stellt die vermehrt erworbene und übertragbare Antibiotika- Resistenz dar, die eine medikamentöse Therapie immer schwieriger gestalten lässt [4], [8], [9], [10].

1.2 Enterokokken

Enterokokken gehören zur Familie der *Enterococcaceae*. Sie sind grampositive, Katalase- negative, fakultativ anaerobe Bakterien, die ein normaler Bestandteil des Intestinaltraktes des Menschen und vieler Tiere sind [11].

Sie ordnen sich paarweise oder in kurzen Ketten an. Die Gattung der Enterokokken umfasst mindestens siebzehn verschiedene Spezies. Die wichtigsten Vertreter sind *E. faecium* und *E. faecalis* [8], [12].

Enterokokken sind unter schwierigen Verhältnissen zur Vermehrung fähig: sowohl bei Temperaturen von 10-45°C, als auch bei einer NaCl- Konzentration von 6,5% konnte ein Wachstum nachgewiesen werden [11]. Selbst bei 60°C sind Enterokokken ca. 30 Minuten proliferationsfähig und können Wochen bis Monate auf trockenen Oberflächen überleben [11], [13].

Durch diese Widerstandsfähigkeit gegenüber extremen Wachstumsbedingungen können Enterokokken auch außerhalb ihres Hauptreservoirs, zum Beispiel in Lebensmitteln und Wasser, nachgewiesen werden [11].

1.2.1 Vancomycin- resistente Enterokokken (VRE)

1988 wurden erstmals Vancomycin- resistente Enterokokken in Europa beschrieben [14], [15]. Reinhardt et al. [16] beschrieben 1996 erstmals einen VRE- Ausbruch in einem deutschen Krankenhaus. In den USA wurde VRE nach einer Studie von Spera und Farber [17] zu „dem Infektionserreger der 90er Jahre“ ernannt. VRE wurde zu einem der häufigsten Erreger für nosokomiale Infektionen [13] [14], [15], [18], [19], [20]. Der Anteil für diese Infektionen lag 1989 bei 0,3%, 1993 bereits bei 7,9% [21]. *E. faecium* und *E. faecalis* sind für nosokomial erworbene Infektionen verantwortlich, die hauptsächlich auf Intensivstationen nachgewiesen werden konnten [21].

1.2.2 Besiedlung

Enterokokken sind Kommensalen der normalen Darmflora des Menschen und vieler Säugetiere [13]. In geringerer Anzahl kommen sie auch im Genitaltrakt und der Mundhöhle vor [22]. Vom Kolon aus kann es zur Besiedlung oder Infektion chronischer oder postoperativer Wunden, der Hände und auch der Haut des Patienten kommen. Auch intravasale Katheter, nasogastrale Sonden und Blasenkatheter können besiedelt werden und als Leitschiene für Infektionen dienen [23].

Zu den Risikofaktoren einer VRE- Besiedlung zählen stationäre Aufenthalte auf Intensivstationen, unter anderem auch auf neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen, Immunsuppression (beispielsweise in der Hämatologie und Onkologie), Mukositiden des Gastrointestinaltraktes, hochgradige Verbrennungen, erhöhte Antibiotika- Exposition und der Umgang mit besiedelten Patienten oder medizinischem Personal. Außerdem gefährdet sind Patienten mit Harnwegskathetern und sonstigen Devices [12], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37].

1.2.3 Übertragung und klinische Bedeutung

Zur Infektion kann eine Enterokokkenbesiedlung dann führen, wenn Enterokokken durch eine Schmierinfektion aus dem Kolon in eine andere Region verschleppt werden. Die Erreger können jedoch auch auf andere Menschen übertragen werden. Neben direktem Kontakt durch die Hände sowie durch unmittelbar am Patienten benutzte medizinische Geräte wie Blutdruckmanschetten oder Stethoskope kann eine Infektionsgefahr auch von Computermonitoren oder Türklinken ausgehen [38], [39].

Mit VRE besiedeltes Krankenhauspersonal kann eine bedeutende Quelle für nosokomiale Infektionen darstellen [40]. Nach strikter Händedesinfektion und Durchführung von Hygienemaßnahmen konnten Uttley et al. [41] und Edmond et al. [42] keine Kolonisation der Hände der Klinikmitarbeiter nachweisen.

Ca. 12 % der nosokomialen Infektionen in deutschen Krankenhäusern werden durch Vancomycin- resistente Enterokokken verursacht, sie nehmen neben *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, sowie *Escherichia coli* den „ dritten Platz der durch Bakterien verursachten Krankenhausinfektionen ein“ [43].

Die häufigsten mit Enterokokken assoziierten Infektionen sind Harnwegsinfekte, Urosepsis, Endokarditis, Peritonitis und sekundäre Infektionen nach chirurgischen Eingriffen [24], [25], [44], [45]. Nach Edmond et al. [46] belief sich die spezifische Mortalität bei einer Bakteriämie mit VRE auf bis zu 40%. Die früheren Häufigkeitsverteilungen der beiden Hauptvertreter, nach denen 90% der Infektionen durch *E. faecalis* und 5-15% durch *E. faecium* verursacht wurden, sind heute nicht mehr zutreffend [43]. Inzwischen sind die häufigsten Einsendungen an das Robert Koch Institut (RKI) *E. faecium vanA* [43].

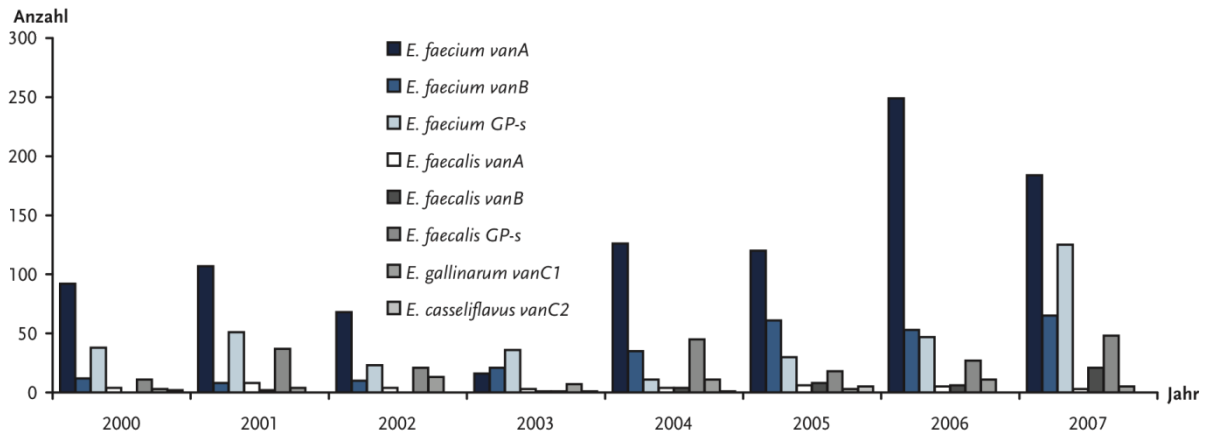


Abb. 1: Anzahl klinischer Isolate verschiedener Enterokokken-Spezies und Glycopeptid-Resistenztypen aus den Einsendungen an das Robert-Koch-Institut von 2000-2007. aus [43]

1.2.4 Antibiotikaresistenz

Enterokokken können zusätzliche genetische Elemente akquirieren, die für eine Antibiotikaresistenz kodieren [11]. Somit können sie sich in Patienten, die antibiotisch behandelt werden, über den normalen Anteil hinaus vermehren.

Bei VRE wurden bisher sechs Resistenzgene (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE* und *vanG*) identifiziert [47]. Fünf dieser Resistenzgene (*VanA*, *B*, *D*, *E* und *G*) sind in der Lage Resistenzen zu erwerben [47]. Bei *vanC* hingegen handelt es sich um eine intrinsische Resistenz gegenüber Vancomycin, die von *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* exprimiert wird [11].

Gegenüber Cephalosporinen, Clindamycin und Penicillin sind Enterokokken intrinsisch resistent [48]. Eine erworbene Resistenz kann zudem – neben Vancomycin - gegen die bei Enterokokkeninfektionen über viele Jahre eingesetzten Antibiotika Erythromycin und Chloramphenicol bestehen [49].

Vancomycin gehört zu den Glykopeptiden und hemmt die Zellwandsynthese grampositiver Bakterien, indem es an einem terminalen D- Alanin- D- Alanin- Rest der Zellwandvorstufen bindet [44].

Eine Vancomycin- Resistenz entsteht durch Strukturveränderungen der Vancomycin-Bindungsstelle. Dabei findet ein Austausch des letzten D- Alanins durch D- Laktat statt [44].

VanA tragende Enterokokken sind resistent gegen Vancomycin und Teicoplanin [50]. Der Gencluster liegt auf Plasmiden oder Transposons (Tn 1546, Tn 5482) und kann dadurch auf andere Enterokokken und grampositive Bakterien wie zum Beispiel Methicillin- resistente *Staphylococcus aureus* übertragen werden [8], [9], [10].

Das bei *vanB* für die Vancomycin- Resistenz verantwortliche Gen ist hingegen chromosomal lokalisiert und kann zwischen verschiedenen Enterokokken- Stämmen ausgetauscht werden [44].

1.2.5 Therapieprinzipien bei Infektionen mit Vancomycin- resistenten Enterokokken

Im Falle einer Infektion mit Glykopeptid- sensiblen Enterokokken kann mit Ampicillin, ggf. kombiniert mit einem Aminoglykosid, eine gute therapeutische Wirkung erzielt werden [11]. Eine Therapie mit einem Aminoglykosid setzt jedoch voraus, dass keine High- Level Resistenz gegen diese Substanzklasse vorliegt (HLAR) [51], [52]. Einige Enterokokkenarten, darunter *E. faecium* sind in der Regel resistent gegenüber Aminopenicillinen, so dass häufig eine Therapie mit den Glykopeptiden Vancomycin oder Teicoplanin erfolgen muss. Resistenzen gegen diese Substanzgruppe treten auf, nachdem die Bakterien Resistenzgene der *van*- Familie erworben haben [11]. Diese Gene werden konstitutiv von einigen Enterokokken exprimiert, wie beispielsweise *E. gallinarum*, weshalb diese Subspezies intrinsisch resistent gegen Glykopeptide ist (*vanC*) [47]. *VanA* werden sehr häufig angetroffen und vermitteln eine gleichzeitige Resistenz gegen Vancomycin und Teicoplanin [50], wohingegen bei Anwesenheit des *vanB*- Gens häufig noch eine niedrige minimale inhibitorische Konzentration (MIC) für Teicoplanin vorliegt, die eine Therapie mit diesem Antibiotikum ermöglicht [50]. Teicoplanin hat jedoch eine schwächere bakterizide Wirkung als Penicilline [11].

Der *VanD*- Phänotyp ist im wesentlichen durch seine mäßige Resistenz gegenüber den beiden Glycopeptiden charakterisiert [53]. Bei *VanC*, *VanE*, und *VanG* handelt es sich um Gene mit einer niedrigen Vancomycin- Resistenz und einer Teicoplanin- Empfindlichkeit [54].

Murray et al. [13] bewies in ihrer Studie die Wirksamkeit von Quinolonen und Nitrofurantoin bei Harnwegsinfektionen mit VRE.

In vitro Untersuchungen von Hayden et al. [55] und Spera et al. [17] haben gezeigt, dass antibiotische Mehrfachkombinationen, wie beispielsweise Vancomycin plus Penicillin plus Gentamicin oder Teicoplanin plus Imipenem, bei der Behandlung von multiresistenten Erregern eine unterstützende Wirkung zeigen.

Eine einheitliche Empfehlung für eine wirksame Therapie gegen VRE existiert zum aktuellen Zeitpunkt nicht. Die Auswahl des geeigneten Antibiotikums richtet sich somit nach allgemeinen pharmakologischen Gesichtspunkten sowie dem Ergebnis der Resistenztestung, dem Ort der Infektion und den Nebenerkrankungen des Patienten.

1.2.6 Epidemiologische Situation und volkswirtschaftliche Bedeutung

In den letzten Jahren kam es zu einer starken Verbreitung des *E. faecium* Clonal Complex 17 (CC17) [43]. Es handelt sich hierbei um einen epidemischen, krankenhausedaptierten Stamm, der Virulenzfaktoren wie Enterococcal surface protein (ESP), Hyaluronidase und/oder Bacteriocin trägt und sich durch eine häufigere Ampicillinresistenz und Fluorchinolonhochresistenz auszeichnet [43]. Er kann zudem Glykopeptid- Resistenzdeterminanten, wie das *vanA*- oder das *vanB*- Gencluster, tragen und so zu einer klonalen Verbreitung zwischen den Kliniken durch z.B. Patientenverlegungen führen. Innerhalb eines Klinikums können durch horizontalen Gentransfer der Gencluster *vanA* bzw. *van B* verschiedene VRE- Klone entstehen. Mittels der Multilocus- Sequenztypisierung (MLST) können diese VRE *E. faecium* Stämme dem klonalen Komplex CC17 zugeordnet werden [43, 56].

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung für das Auftreten von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Abbildung 2 werden geographische Unterschiede deutlich. Angegeben ist die Rate Vancomycin- resistenter Stämme an allen Isolaten von *E. faecium* oder *E. faecalis*. Laut Robert Koch Institut waren im Jahre 2006 in Griechenland, Irland, Israel und Portugal über 25% aller Vancomycin- resistenter Stämme *E. faecium* und knapp 5% aller Vancomycin- resistenter Stämme *E. faecalis* [43]. In Frankreich, Belgien oder Tschechien lag das Auftreten für Vancomycin-resistente *E. faecium*- Stämme dagegen unter 5% und bei *E. faecalis* unter 1% [43].

In Deutschland ist die Häufigkeit für Vancomycin- resistente *E. faecalis*- Isolate seit 2000 unter 1%. Bis zum Jahr 2008 stieg der Anteil Vancomycin resistenter *E. faecium* auf 8% an [43].

Die durch Infektionen mit multiresistenten Enterokokken komplizierten Krankheitsverläufe gehen mit deutlich gesteigerten Kosten des Krankenhausaufenthaltes einher. Gründe sind die erhöhte stationäre Verweildauer, die Notwendigkeit operativer Interventionen im Verlauf und die vermehrten Verlegungen auf Intensivstationen [57].

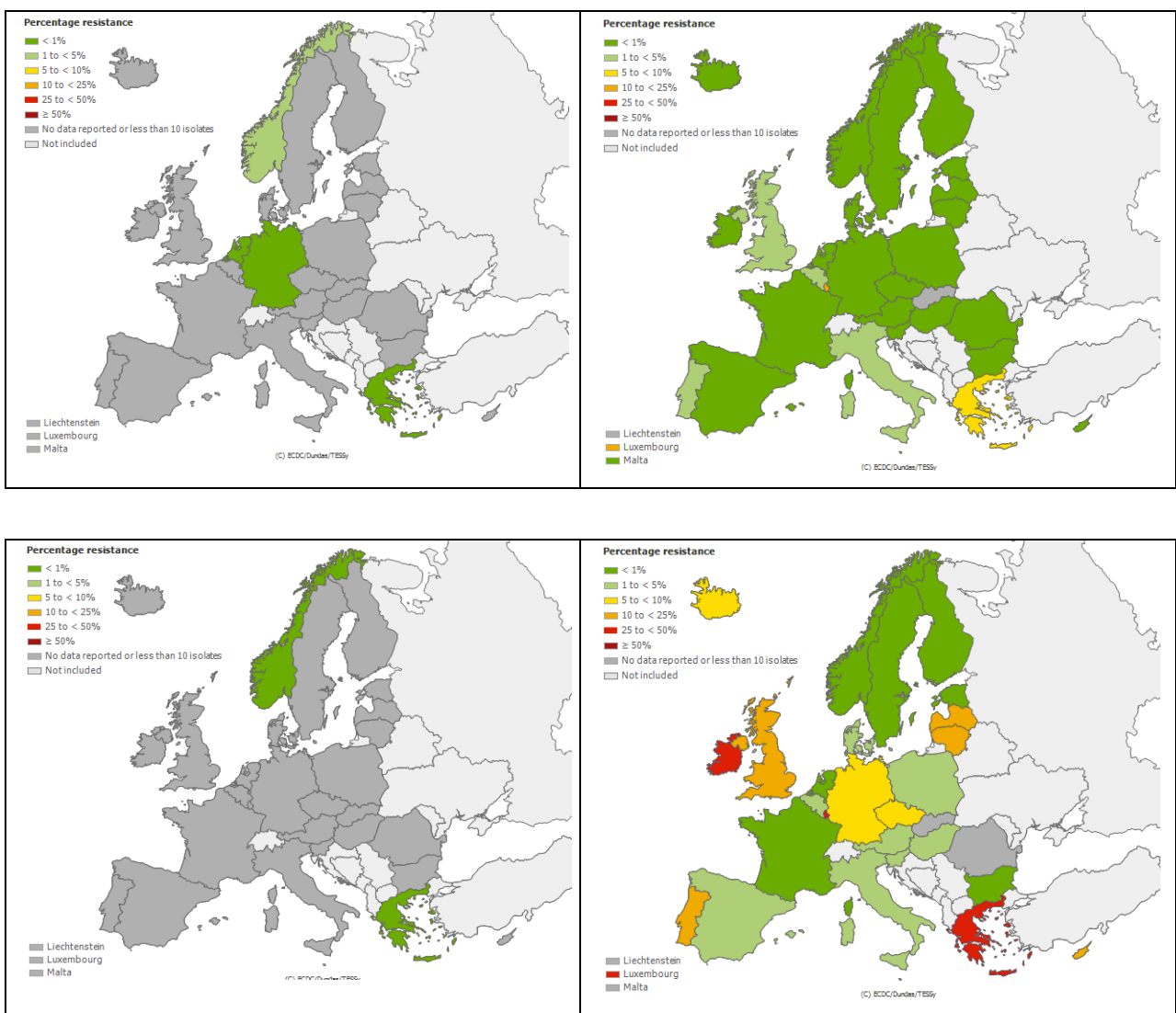


Abb.2 Anteil Vancomycin- resistente *E. faecium* (unten) - und *E. faecalis*- Isolate (oben) in Europa laut EARRS in den Jahren 2000 (links) und 2009 (rechts). Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System EARRS. Quelle: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx> (16.08.2011)

Die Verbreitung der Vancomycin- resistenten Enterokokken in Europa wird auch mit dem bis 1995 eingesetzten Glykopeptid Avoparcin in Verbindung gebracht [11]. Avoparcin, das eine Kreuzresistenz zu Vancomycin aufweist, wurde lange als wachstumsfördendes Antibiotikum in der Tiermast eingesetzt. In einer Studie aus Großbritannien von Bates et al. [58] fanden sich in Schlachttieren VRE mit gleichem Genotyp wie bei Patienten, die mit VRE infiziert waren.

1.2.7 VRE bei Neugeborenen

Der Intestinaltrakt des Neugeborenen ist steril, wird aber innerhalb weniger Minuten nach der Geburt mit Mikroorganismen besiedelt, die aus der Vaginal- und Gastrointestinalflora der Mutter stammen [1], [2], [59], [60].

Stillen und die Verabreichung von Milchnahrung kann außerdem zu einer oralen Besiedlung führen [1], [2], [59], [60].

Verschiedene Faktoren beeinflussen das Risiko einer intestinalen Enterokokkenbesiedlung bei Neugeborenen. So haben Studien von Fanaro et al., Schwartz et al., Orrhage et al. und Gewolb et al. [2], [59], [60], [61] eine Sectio cesarea als unabhängigen Risikofaktor für eine Besiedelung mit Enterokokken identifiziert, da bei diesem Geburtsmodus durch den fehlenden Kontakt mit der mütterlichen Flora eine verspätete Kolonisation mit weniger unterschiedlichen Spezies, aber dafür potenziell pathogenen Mikroorganismen, einsetzt.

Ebenfalls scheint die Antibiotikatherapie der Mutter prae partum laut Hufnagel et al. [18] bei der Besiedlung von Neugeborenen eine große Rolle zu spielen.

Bei Frühgeborenen oder immunsupprimierten Patienten kann eine Enterokokken-Infektion lebensbedrohlich werden [22].

1.3 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus gehören zur Familie der *Micrococcaceae* und sind grampositive, Katalase- positive, fakultativ anaerobe Haufenbakterien [62].

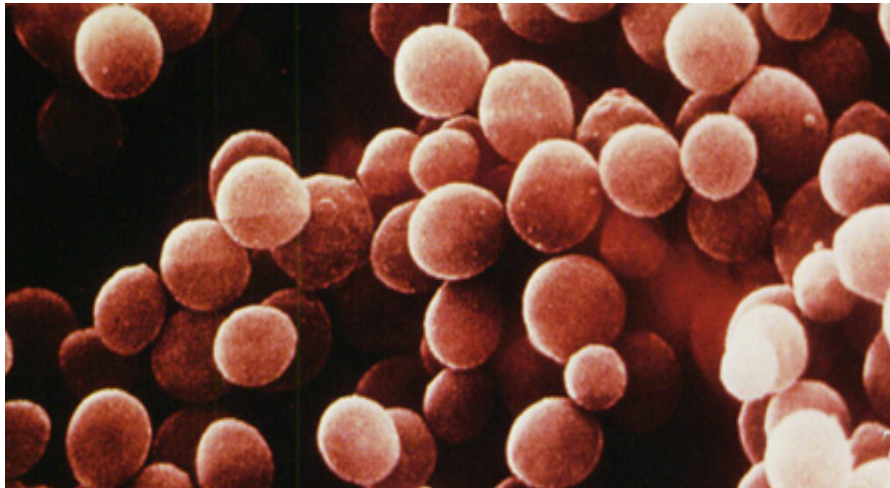


Abb. 3: *S. aureus* in der Rasterelektronenmikroskopie. Quelle: <http://www.textbookofbacteriology.net/staph.html> (16.08.2011)

1.3.1 Besiedlung und Übertragung von *S. aureus*

Ca. 30-50 % der gesunden Menschen weltweit sind asymptomatische Träger und tragen den Keim vor allem in ihren Nasenvorhöfen [63], [64]. Sie besitzen ein höheres Risiko für Infektionen [65], vor allem nach operativen Eingriffen. Weitere, oft mit *S. aureus* besiedelte Orte sind die Inguinalregion, die Axillen und der Pharynx [63], [64].

Auf unbelebten Oberflächen kann *S. aureus* Tage bis Wochen überleben [66]. Die Übertragung von *S. aureus* erfolgt durch Kontakt mit kontaminierten Oberflächen oder kolonisierten Personen oder endogen durch eine Verschleppung aus bereits besiedelten Arealen. Eine Tröpfcheninfektion wird sehr selten beobachtet [67].

Bei Immunsupprimierten sowie Patienten mit Diabetes, Wundinfektionen, Hämodialyse, chirurgischen Eingriffen oder invasiven Zugängen und Kathetern [56], [68], [69], [70], [71], [72] kann sich das Bakterium ausbreiten und zu Hautinfektionen, z.B. Furunkeln oder Karbunkeln, Wundinfektionen, Osteomyelitis, Impetigo contagiosa bis hin zur Sepsis führen. Längere Verweildauer auf Station und

vorausgegangene Antibiotikatherapien spielen ebenfalls als Risikofaktoren für eine Infektion eine große Rolle [73].

Nach Sherertz et al. [67] und Laupland et al. [74] schienen Risikofaktoren wie eine nasale Besiedlung mit *S. aureus*, unzureichende Händedesinfektion des Personals und des Patienten, höheres Alter (> 65 Jahre), männliches Geschlecht und kolonisiertes Personal auf den Stationen, mit dem Auftreten von nosokomialen Infektionen durch den Erreger assoziiert zu sein.

1.3.2 Virulenzfaktoren

Staphylococcus aureus exprimiert mehrere Virulenzfaktoren, die zum Teil in die Umgebung sezerniert werden oder in der Zellwand lokalisiert sind.

Zu den zellulären Virulenzfaktoren gehört u. a. das Protein A, das die Phagozytose durch Makrophagen durch eine Bindung an den Fc-Teil von Immunglobulinen verhindert sowie der Clumpingfaktor, der zur Aktivierung von Fibrinmonomeren führt und somit zur Ausbildung eines Fibrinschutzwalls führt [65].

Die Plasmakoagulase und die Staphylokinase werden von *Staphylococcus aureus* in die Umgebung sezerniert. Die Plasmakoagulase sorgt zusammen mit dem Clumpingfaktor für die Entstehung des Schutzwalls aus Fibrinogen, indem sich der Erreger ungestört vermehren kann. Dies ist ein essenzieller Faktor in der Pathogenese der Abszessbildung. Staphylokinase, ein weiteres Enzym, erleichtert die Ausbreitung im Gewebe, da es die Abszesswand wieder durchlässig macht.

Zudem sind Staphylokokken in der Lage, Toxine zu bilden: Hämolytine dienen zur Zerstörung der Erythrozyten. Phagozyten und Enterotoxine können eine Lebensmittelvergiftung auslösen [65]. Außerdem werden Exfoliativtoxine gebildet, die für das Staphylococcal scaled skin syndrom (SSSS) verantwortlich sind. Das Superantigen Toxin1 führt zur Aktivierung von T-Lymphozyten und schließlich zur unkontrollierten Zytokinfreisetzung. Es resultiert eine Schocksymptomatik, auch bekannt als Toxic-Shock-Syndrom [65].

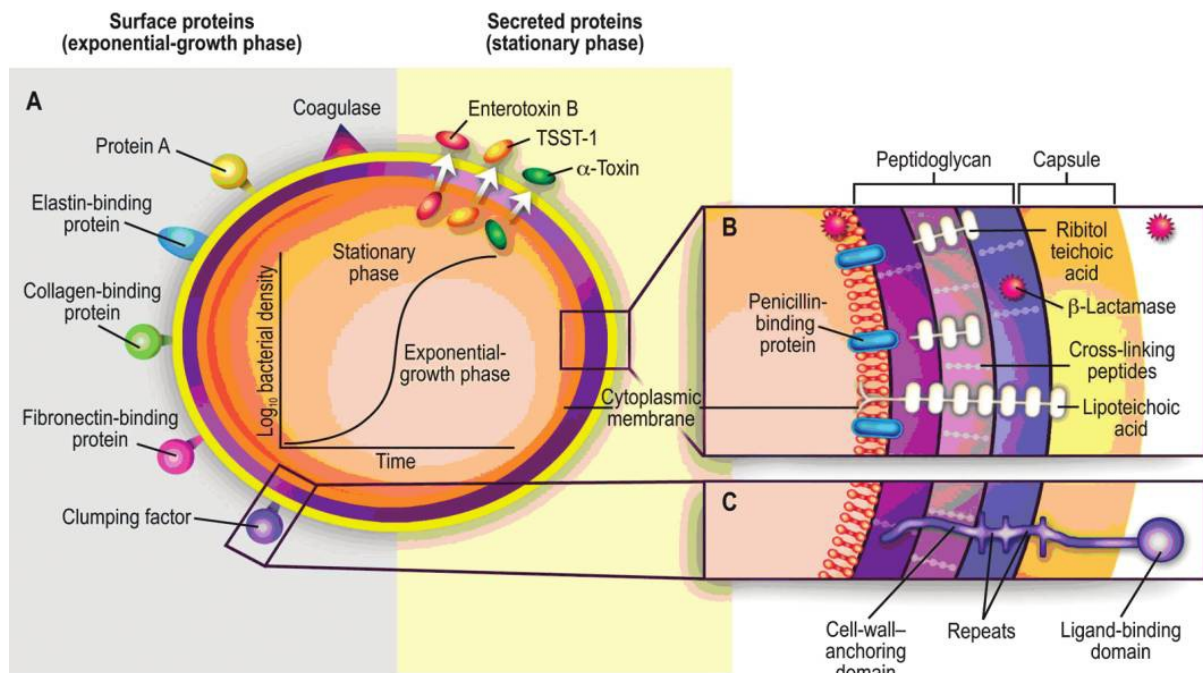


Abb. 4 Pathogenitätsfaktoren von *Staphylococcus aureus*, mit strukturellen und sekretorischen Proteinen, die beide als Virulenzfaktoren bedeutsam sind
 A, Oberflächen und sekretorische Proteine
 B und C, Querschnitt durch die Zellwand.
 TSST-1, toxic shock syndrome toxin 1. Aus [65]

Schon 1882 beschrieb Ogston in seiner Studie das Vorkommen von Staphylokokken bei Sepsis und Abszessen [75].

Noch heute gilt *S. aureus* als einer der gefährlichsten humanpathogenen Keime, welcher gehäuft als Erreger von Furunkeln, Mastitis puerperalis, Impetigo follicularis und Osteomyelitiden isoliert wird. Die Anzahl der nosokomialen und ambulant erworbenen Infektionen haben stetig zugenommen [65]. Aufgrund der erworbenen Resistenzen gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika und Makroliden, Clindamycin, Fosfomycin, Glykopeptiden, Chinolonen, Rifampicin sowie Fusidinsäure wird die Behandlung von Staphylokokkeninfektionen immer schwieriger [76], [77], [78], [79], [80], [81].

Laut Studien von Lowy [76] aus dem Jahre 2003 bilden bis zu 90% der Stämme von *S. aureus* Penicillinasen. Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA), besitzen ein verändertes Penicillinbindeprotein (PBP 2a), welches eine geringere Affinität zu Beta-Laktam-Antibiotika aufweist und eine Resistenz gegen sämtliche Beta-Laktam-Antibiotika inklusive Betalaktamaseinhibitorkombinationen und Carbapenemen zur Folge hat [65], [82].

1.3.3 Methicillin- resistenter *Staphylococcus aureus*

Ist ein *S.aureus* resistent gegenüber Methicillin, so wird von einem Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) gesprochen. Gelegentlich wird auch von einem Oxacillin- resistenten *S. aureus* (ORSA) gesprochen, da heute üblicherweise das Penicillinase- stabile Penicillinderivat Oxacillin als Substanz bei der Resistenztestung verwendet wird. Ist *S. aureus* sensibel gegenüber Methicillin bzw. Oxacillin und besitzt kein verändertes Penicillinbindeprotein, handelt es sich per Definition um einen Methicillin- sensiblen *S. aureus*.

Die Methicillin- Resistenz wird durch das *mecA*-Gen kodiert, welches sich auf dem Staphylococcal cassette chromosome *mec* Element (SCC*mec*) befindet und für das veränderte Penicillin-bindende Protein (PBP) 2a kodiert. Das veränderte Penicillin-bindende Protein 2a weist eine niedrigere Affinität für Beta-Laktam Antibiotika auf. Es kommt somit zum ungestörten Zellaufbau der Bakterien trotz Antibiotikagabe [76].

1.3.4 Therapie bei MRSA

Im Falle einer MRSA- Infektion kann aufgrund des PBP 2a nicht mit einem Betalactam- Antibiotikum therapiert werden. Gegen Makrolide, Tetrazykline und Aminoglykoside sind mittlerweile ebenfalls Berichte zu Resistenzen bekannt [83]. Therapie der Wahl bei MRSA ist Vancomycin [65], bei Unverträglichkeit des Glykopeptids werden Fluorchinolone, Trimethoprim + Sulfametoxazol, Clindamycin oder Minocyclin eingesetzt, die aber in Studien von Chambers et al. [84] aufgrund verminderter Antistaphylokokken- Aktivität oder wegen schneller Resistenzentwicklung eine geringere Effektivität als Vancomycin zeigten.

Bereits 1996 wurden Vancomycin- intermediär sensible *S. aureus* (VISA) in Japan isoliert [85].

Neue Therapieansätze gegen Methicillin- resistente Staphylokokken stellen die als Reserveantibiotika geltenden Quinupristin + Dalfopristin, Linezolid sowie Daptomycin dar [76].

1.3.5 Epidemiologische Situation und volkswirtschaftliche Bedeutung

Die Anzahl der Infekte durch MRSA ist in den letzten Jahren angestiegen. Vor allem Intensivstationen sind in höherem Maße von MRSA- besiedelten Patienten betroffen [86], gefolgt von Normalstationen der Inneren Medizin und der Chirurgie [73].

Die skandinavischen Länder weisen bei *S. aureus*- Infektionen einen MRSA- Anteil von unter 1% auf. Andere Länder wie Spanien, Italien, Portugal oder Großbritannien sind bei einem MRSA- Anteil von 25-50% [Abb. 5].

Die Zahlen der MRSA- Nachweise in Deutschland sind gemäß der Abbildung des EARRS [Abb.5] von 2000 bis 2009 mit 10-25% konstant geblieben. Auch in Alten- und Pflegeheimen nimmt die Anzahl MRSA kolonisierter und infizierter Patienten zu, wobei dort die Datenlage schlechter ist als im ambulanten Bereich [87].

Ein weiteres Problem stellt die Zunahme von Ko-Kolonisierung und Ko-Infektionen mit Vancomycin- resistenten Enterokokken und Extended- Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) dar [88].

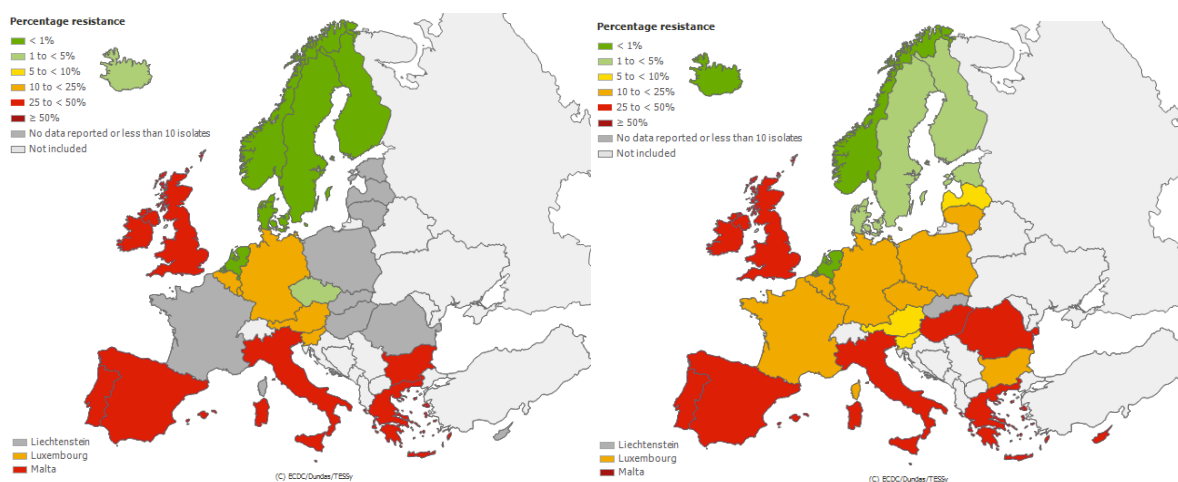


Abb.5: Methicillin-resistente *S.aureus* Verbreitung in Europa laut EARRS in den Jahren 2000 (links) und 2009 (rechts) Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARRS).
Quelle:<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx> (16.08.2011)

1.3.6 *Staphylococcus aureus* bei Neugeborenen

Wie in Abschnitt 1.2.6 bereits erwähnt, werden Neugeborenen in den ersten Lebenstagen und -wochen mit verschiedenen Bakterien besiedelt.

Meist erfolgt die Besiedlung von der Periumbilikalregion aus [89]. Ca. 25% der Säuglinge sind schon nach 3 Tagen mit *S. aureus* besiedelt. Nach 14 Tagen erhält man in 50% der Fälle positive Nasopharyngealabstriche [90].

Wie bei den Erwachsenen wird die Übertragung vor allem durch direkten Kontakt, zum Beispiel über die Hände des Pflegepersonals und der Angehörigen übertragen.

In bereits vorangegangenen Studien wurden mehrere Risikofaktoren für eine Kolonisation mit *S. aureus*, sowohl mit Methicillin-resistenten als auch mit Methicillin-sensiblen Stämmen, beschrieben [91], [92], [93]. Bereits bekannte Risikofaktoren sind unter anderem ein erniedrigtes Geburtsgewicht, die Anlage von zentralen sowie peripheren Venenkathetern, die Länge des Krankenhausaufenthaltes sowie die Anlage einer Magensonde.

1.4 Fragestellung und Hintergrund der Studie

In der Abteilung Neonatologie des Universitätsklinikum Tübingen kam es bereits zwischen Januar bis März und Juni bis Juli 2001 zu einem Ausbruch mit Vancomycin- resistenten Enterokokken. Es wurden vermehrt kolonisierte Neu- und Frühgeborene entdeckt, die alle mit *vanA*- positiven VRE besiedelt waren. Eine Typisierung ergab jedoch drei unterschiedliche Klone.

Zudem wurden in klinisch- diagnostischen Abstrichen im selben Zeitraum deutlich mehr *S. aureus* isoliert, dabei kam es in mindestens 3 Fällen zu schwerwiegenden Infektionen, wie Abszess, Bakteriämie und einem Hüftempyem.

Daraufhin wurde bei allen Kindern vorübergehend eine Stuhluntersuchung auf VRE und Rachenabstriche auf das Vorliegen von *S. aureus* durchgeführt.

Zwischen Dezember 2007 und Juni 2009 kam es erneut zu einem gehäuften Auftreten von VRE- bzw. *S. aureus*-assoziierten Infektionen. In der vorliegenden Studie soll anhand dieses Ereignisses überprüft werden, ob sich bestimmte Risikofaktoren für eine Kolonisation oder Infektion von Frühgeborenen ≤ 34 SSW mit Vancomycin- resistenten Enterokokken bzw. Methicillin- sensiblen *S. aureus* identifizieren lassen.

Dazu erfolgte eine retrospektive Analyse der Einsendungen der Klinik für Neonatologie zwischen Dezember 2007 und Juni 2009.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientencharakteristika

Es handelt sich um eine retrospektive Fall- Kontroll- Studie. Gesichtet wurden Daten von Frühgeborenen ≤ 34 Schwangerschaftswoche (SSW), männlichen wie weiblichen Geschlechts, die in der Universitätsklinik Tübingen Abteilung für Neonatologie von Dezember 2007 bis Juni 2009 stationär behandelt wurden. In die Fallpopulation wurden alle Patienten aufgenommen, die während ihres Aufenthaltes auf einer der drei neonatologischen Stationen positiv auf Vancomycin- resistente Enterokokken oder *Staphylococcus aureus* getestet wurden.

Neugeborene mit einem Gestationsalter >34 SSW sowie nicht gescreente Patienten mit keinem eindeutig negativen Befund wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Des Weiteren wurde eine Kontrollgruppe aus Patienten desselben Geschlechts und desselben Gestationsalters gebildet, die in kurzem zeitlichen Abstand nach den besiedelten/ infizierten Patienten auf die Station aufgenommen wurden.

Die Fallzahl der mit VRE besiedelten Patienten betrug 24, die Fallzahl der mit *Staphylococcus aureus* besiedelten Patienten 55 und die Anzahl der Kontrollgruppe belief sich auf 181 Patienten.

2.2 Patientenrekrutierungen

Die Patientenrekrutierung erfolgte anhand von eingesandten mikrobiologischen Materialien wie Blutkulturen, Stuhl, Urin und Abstriche aus Nase, Rachen, Augen und Wunden/Abszessen der Abteilung Neonatologie Tübingen in das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene. Die erstellte Patientenliste mit positiven wie negativen Einsendungen der Frühgeborenen wurde zur weiteren Datenauswertung durch Patientenakten verwendet. War das eingesandte Material positiv, so erfolgte die Zuteilung in eine der beiden Fallgruppen, bei negativem Befund wurde der Patient zur Kontrollgruppe gezählt.

2.3 Patientencharakteristika

Studiengruppe VRE

Die VRE- Studiengruppe umfasste 24 Patienten. 13 männliche und 11 weibliche mit Vancomycin- resistenten Enterokokken besiedelte Säuglinge wurden registriert. Das Gestationsalter der untersuchten Gruppe belief sich von 24+1 SSW bis 34+0 SSW.

Studiengruppe *Staphylococcus aureus*

In der Studiengruppe *Staphylococcus aureus* wurden in dem angegebenen Zeitraum 30 männliche und 25 weibliche Patienten mit *S. aureus* registriert. 17 davon hatten eine Ko- Kolonisation mit VRE.

Kontrollgruppe

Die Anzahl der Kontrollgruppe belief sich auf 181 Patienten, davon 97 männliche und 84 weibliche Frühgeborene.

2.4 Definitionen der untersuchten Parameter

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten anhand verschiedener Parameter untersucht um eventuelle Risikofaktoren für die Besiedlung mit VRE und *S. aureus* darzustellen. Die Daten stammten entweder aus elektronischen oder konventionell archivierten Patientenakten. Es wurden folgende Parameter näher untersucht:

Konsile

Art und Anzahl der anfallenden Konsiliaruntersuchungen, zumeist die augenärztliche Untersuchung zum Ausschluss einer frühgeburtlichen Retinopathie wurden schriftlich festgehalten. Zum anderen wurden Konsile mit der Hautklinik, HNO bis hin zur Kinderchirurgie angemeldet. Für die Auswertung wurde der Faktor dichotomisiert.

Operationen

Die Anzahl und die Art der im Rahmen des Klinikaufenthaltes durchgeführten Operationen wurden erfasst und dokumentiert. Es wurde festgehalten, ob eine Operation stattgefunden hat oder nicht. Der Grund des Eingriffs wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt. Zur weiteren Auswertung wurde der Faktor dichotomisiert.

Antibiotikatherapie des Frühgeborenen

Die Dauer der jeweiligen Therapie und die Anzahl der Zyklen, sowie die Kombination der Antibiotika wurden erfasst.

Die Antibiotika wurden in sechs Gruppen eingeteilt:

- Ampicillin/ Tobramycin (AmpTob)
- Ampicillin/ Cefotaxim/ Amikacin (AmpCefAmi)
- Ampicillin/ Cefotaxim/ Tobramycin (AmpCefTob)
- Ampicillin/Tobramycin/ Amikacin (AmpTobAmi)
- keine Antibiotikatherapie (keine AB)
- andere Antibiotikatherapie (andere)

In den Gruppen Ampicillin/Tobramycin, Ampicillin/Cefotaxim/Amikacin, Ampicillin/Cefotaxim/Tobramycin, sowie Ampicillin/Tobramycin/Amikacin wurden die Tage gezählt, an denen nur diese Medikation verabreicht wurde. Bekamen die Frühgeborenen im Verlauf ein zusätzliches Antibiotikum, so wurden sie zur Gruppe „andere Antibiotikatherapie“ gezählt.

Für die Auswertung wurde auf die weitere Einteilung verzichtet und nur die Antibiotika- Gabe in Tagen verrechnet.

In der Gruppe „andere Antibiotikatherapie“ wurden Therapien mit anderen Antibiotika und verschiedenen Kombinationen dokumentiert.

Antibiotikatherapie der Mutter

Trat bei der Entbindung oder während des Klinikaufenthaltes bei der Mutter des Frühgeborenen ein Infekt auf, der antibiotisch behandelt werden musste, wurde dieser erfasst. Es wurden keine Angaben und Daten erhoben über die verwendete Antibiotikatherapie und die Dauer der Therapie.

Verlegung aus einer auswärtigen Klinik oder Verlegung innerhalb des Universitätsklinikums Tübingen

Es wurde vermerkt wenn der Patient von der Neonatologie Tübingen von einer anderen Klinik übernommen wurde oder es im Rahmen der stationären Behandlung zur Verlegung innerhalb des Universitätsklinikums, jedoch außerhalb der Abteilung Neonatologie, kam. Für die Auswertung wurde der Parameter dichotomisiert, d.h. es wurde nur der Transfer gezählt.

Gesamtverweildauer auf der Neonatologie

Verweildauer des Patienten auf den drei neonatologischen Stationen ab dem Zeitpunkt der Aufnahme. Zum Teil wurden Patienten von anderen Stationen, wie dem Kreissaal, oder von externen Kliniken übernommen. Es wurden in der Auswertung keine näheren Angaben gemacht über die jeweilige Verweildauer auf einer der neonatologischen Stationen.

Verlegungen innerhalb der Abteilung Neonatologie

Die Abteilung Neonatologie der Universitätsklinik Tübingen besteht aus drei Stationen.

Die Station Neo 1 ist die Neugeborenenstation, es werden dort Neugeborene mit leichten Erkrankungen und zum Ausschluss von Erkrankungen überwacht. Zwischen den diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen ist es möglich die Neugeborenen zu ihren Müttern auf die Wöchnerinnenstation zu bringen.

Die Intensivüberwachungsstation Neo 2 hat 16 Plätze. Dort werden kranke Früh- und Neugeborene überwacht oder von der Intensivstation weiterbehandelt, die nicht mehr beatmungspflichtig oder vital gefährdet sind.

Frühgeborene und vital gefährdete Neugeborene, die beatmet werden müssen bzw. eine Atemhilfe benötigen werden auf der Intensivstation Neo 3 der Neonatologie versorgt. Die Intensivstation bietet 17 Behandlungsplätze.

Es wurde die Verlegungsanzahl innerhalb dieser Stationen betrachtet und dokumentiert. Für die Auswertung wurde der untersuchte Parameter jedoch dichotomisiert.

Beatmung (endotracheal, Continuous Positive Air Pressure – Beatmung (CPAP-Beatmung), O₂-Brille)

Bei diesem Parameter wurde zwischen endotrachealer Intubation, CPAP-Maskenbeatmung und O₂-Brille unterschieden. Es wurde jeweils zeitabhängig erfasst, wie lange das Frühgeborene mit dem jeweiligen Parameter therapiert wurde. Die endotracheale Intubation wurde angewendet, wenn mit den anderen Formen der Sauerstofftherapie keine ausreichende Sauerstoffversorgung erreicht werden konnte.

Die CPAP - Beatmung wurde bei Patienten angewendet, die eine zu schwache Eigenatmung hatten, jedoch keine endotracheale Intubation notwendig erschien. Sie verstärkte die Eigenatmung und gewährleistete ein ausreichendes Atemvolumen. Bei dieser Methode wurden Atemtiefe, Atemfrequenz und Flow bzw. Luftdurchfluss an die Ventilation des Frühgeborenen adaptiert. Voraussetzung für die Anwendung einer CPAP- Ventilation war die prinzipielle Fähigkeit des Patienten zur eigenen Atmung.

Eine Sauerstoffanreicherung der Atemluft wurde als supportive Therapie bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz angewendet. Der Sauerstoff wurde über Gesichtsmasken sowie über Nasenkatheter insuffliert. Die Gesichtsmasken hatten den Vorteil, dass die Atemluftanfeuchtung und -erwärmung durch die Nase erhalten blieb, sie wurden aber nicht von allen Patienten toleriert. Die Nasenkatheter hingegen wurden mit der Spitze in den Naso - Mesopharynx vorgeschoben und

konnten so besser fixiert werden. Der Nachteil der Nasenkatheter bestand aber in der unzureichenden Anfeuchtung und Erwärmung im Nasenrachenraum.

Intravasale Katheter

Es wurde zwischen zentralem Venenkatheter und peripherem Venenkatheter unterschieden und die exakte Liegedauer des Katheters notiert.

Nierenkatheter

Die Anlage und die Liegedauer des Nierenkatheters wurden dokumentiert. Für die Auswertung wurde aber der Faktor dichotomisiert, d.h. es war nicht die Liegedauer entscheidend.

Harnblasenkatheter

Zur leichteren Harnableitung bzw. Harngewinnung wurden insgesamt nur 9 Frühgeborene mit einem Blasenkateter versorgt.

Die Liegedauer eines Blasenkateters wurde dokumentiert. Für die Auswertung war jedoch nur die Anlage entscheidend, es wurde keine Unterscheidung zwischen suprapubischen und transurethralen Kathetern gemacht.

Thoraxdrainage

Das Einbringen der Thoraxdrainage bei wenigen Frühgeborenen aufgrund eines Pneumothoraxes oder eines Hämatothoraxes, diente dazu, die Luft oder die Flüssigkeit aus dem Pleuraspalt zu entfernen und somit eine ausreichende Wiederentfaltung der Lunge zu gewährleisten. Die Liegedauer wurde notiert. Für die Auswertung wurde aber der Faktor dichotomisiert, d.h. es war nicht die Liegedauer entscheidend.

Magensonde

Die Liegedauer der Magensonde während der stationären Behandlung auf der Neonatologie wurde dokumentiert. Die Magensonde wurde zur ergänzenden oder totalen Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr gelegt.

2.5 Begriffsdefinitionen

Nachweis

Das Datum und der Ort des Abstrichs wurden bei erstmaligem Auftreten/ Nachweis der VRE- oder *Staphylococcus aureus* - Kolonisierung erfasst.

Kolonisation

Die Kolonisation wurde definiert als Nachweis von Vancomycin- resistenten Enterokokken oder *Staphylococcus aureus* in einem mikrobiologischen Abstrich, jedoch ohne klinische Zeichen einer Infektion.

Infektion

Bei positivem VRE- oder *Staphylococcus aureus*- Abstrich, sowie klinische Zeichen einer Infektion (CRP- Erhöhung, Fieber, Leukozytose) ging man von einer Infektion aus.

2.6 Statistik

Die statistische Analyse der gewonnenen Daten erfolgte mit SAS JMP 7.02 für Windows sowie Microsoft Excel 2007 für Windows.

Bei binominal verteilten Parametern erfolgte die statistische Analyse mittels Chi²-Test. Im Falle einer stetigen Verteilung erfolgte eine statistische Analyse mit Hilfe

nonparametrischer Tests (Wilcoxon/ Kruskal-Wallis-Test). Eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Soweit nicht anders beschrieben sind alle Werte als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Ebenso sind Prozentangaben angegeben, falls sie zu einer besseren Veranschaulichung der Ergebnisse dienen.

3. Ergebnisse

Über den Zeitraum von 2007- 2009 wurden insgesamt 260 Patienten untersucht, davon 24 mit positivem Vancomycin- resistente Enterokokken (VRE) und 55 mit positivem *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) Nachweis.

Die Parameter wurden anhand der Patientenakten und der elektronischen Datenbank genauer untersucht und evaluiert.

3.1 Geschlecht

Vancomycin- resistente Enterokokken

Von insgesamt 205 VRE- und Kontrollpatienten waren 110 männlichen und 95 weiblichen Geschlechts, die Studienpopulation VRE setzte sich aus 13 männlichen und 11 weiblichen Frühgeborenen zusammen.

Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem der beiden Geschlechter und einer Besiedlung mit VRE ($p = 0,9576$).

Beschreibung des Relativen Risiko	p-Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(VRE/m)/(VRE/w)	p = 0,9576	1,02	0,48-2,17

Tab. 1 Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für das Auftreten einer VRE - Besiedlung bei einem der beiden Geschlechter, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an

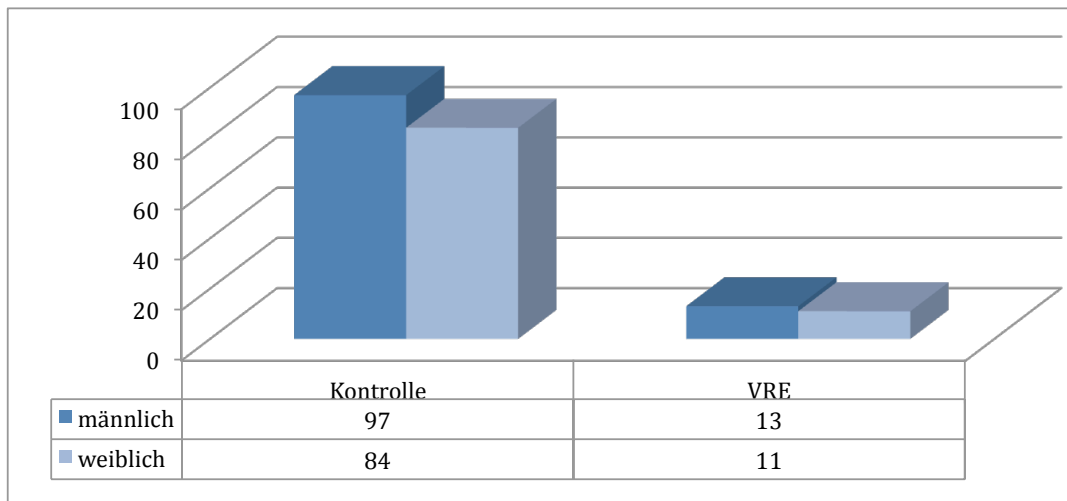


Abb. 6 Anzahl der männlichen sowie weiblichen Frühgeborenen (y-Achse) in der Kontroll- und VRE- Gruppe

Staphylococcus aureus

In der *S. aureus*- Gruppe befanden sich 30 (54,55%) männliche und 25 (45,45%) weibliche Frühgeborene. In der Kontrollgruppe wurden ebenfalls mehr männliche Säuglinge registriert, 53,59% der Kontrollpopulation.

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang für das Auftreten einer *S. aureus*- Besiedlung bei einem der beiden Geschlechter ($p = 0,9011$).

Das Relative Risiko für eine *S. aureus*- Besiedlung wurde berechnet und lag bei RR 1,02 (95%KI 0,65-1,64).

Beschreibung des Relativen Risiko	p-Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
$(S.aureus/m)/(S.aureus/w)$	$p = 0,9011$	1,02	0,65-1,64

Tab. 2 Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für das Auftreten einer *S. aureus*- Besiedlung bei einem der beiden Geschlechter, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an

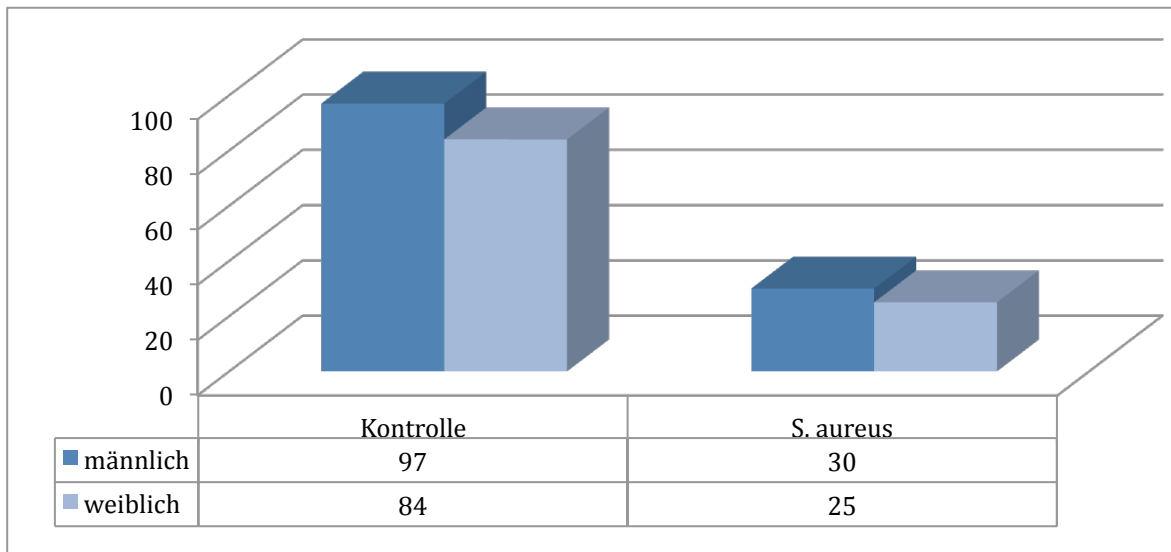


Abb. 7 Anzahl der männlichen sowie weiblichen Frühgeborenen (y-Achse) in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe

3.2 Schwangerschaftswochen (SSW)

Vancomycin- resistente Enterokokken

Die Schwangerschaftswochen wurden in Tage umgerechnet.

Der Mittelwert der Kontrollgruppe lag bei 208 ± 23 Tagen und in der VRE- Gruppe bei 205 ± 21 Tagen.

Es ergab sich ein nicht signifikanter Wert von $p = 0,3375$ für das Alter des Frühgeborenen in Tagen und einer Besiedlung mit VRE.

	Patienten	Mittelwert und Standardabweichung für Schwangerschaftswochen in Tagen	Median	95%KI
Kontrolle	180	208 ± 23	214	205 - 212
VRE	24	205 ± 21	210,5	196 - 214

Tab. 3 Mittelwert und Standardabweichung der Schwangerschaftswochen in Tagen, Median sowie 95%KI der Kontroll- und der VRE- Gruppe

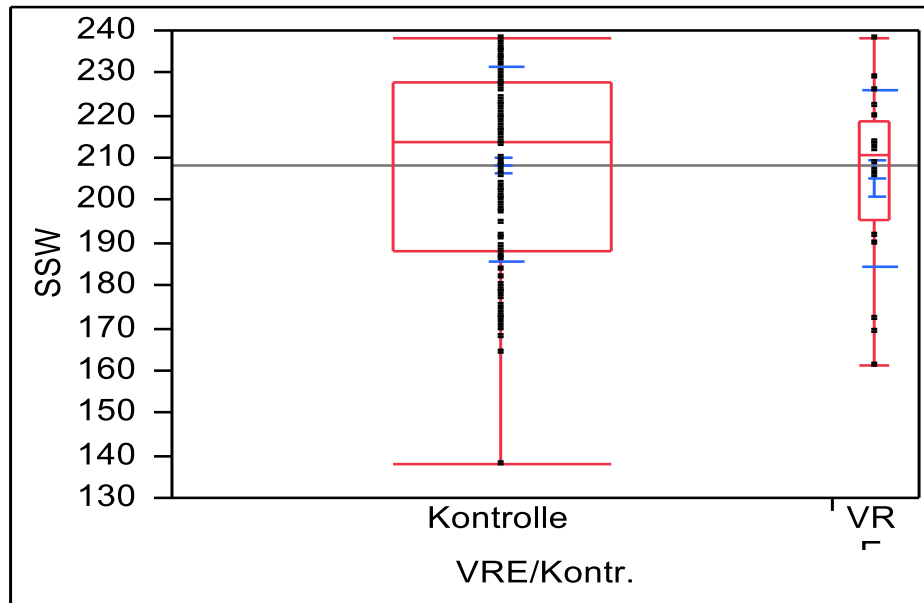


Abb. 8 Häufigkeitsverteilung der Schwangerschaftswochen in Tagen (y-Achse) der Kontroll- und VRE-Gruppe. SSW = Schwangerschaftswochen, Kontr. = Kontrollgruppe

Staphylococcus aureus

Die Schwangerschaftswochen wurden in Tage umgerechnet.

Der Mittelwert für die Kontrollgruppe lag bei 208 ± 23 Tagen, für die *S. aureus*-Gruppe lag er bei 203 ± 23 Tagen. Es ergab sich kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter des Frühgeborenen und einer Besiedlung mit *S. aureus* ($p = 0,0910$).

	Patienten	Mittelwert und Standardabweichung für Schwangerschaftswochen in Tagen	Median	95%KI
Kontrolle	180	208 ± 23	214	205 - 212
<i>S. aureus</i>	55	203 ± 23	210	197 - 209

Tab. 4 Mittelwert und Standardabweichung der Schwangerschaftswochen in Tagen, Median sowie 95%KI der Kontroll- und der *S. aureus* - Gruppe

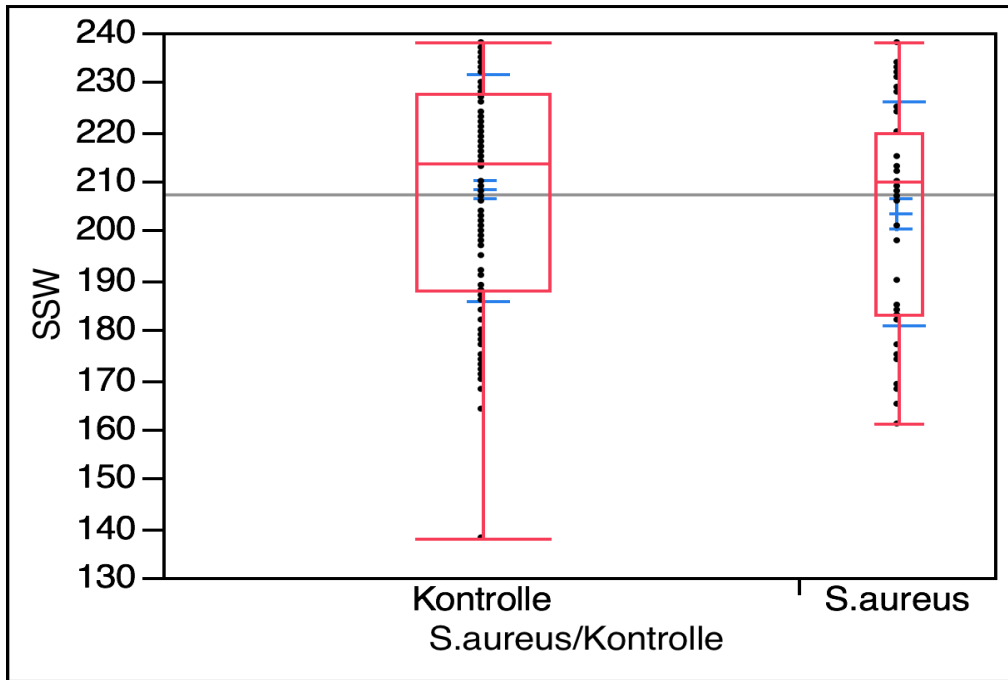


Abb. 9 Häufigkeitsverteilung der SSW in Tagen (y-Achse) der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe. SSW = Schwangerschaftswoche

3.3 Geburtsgewicht

Vancomycin- resistente Enterokokken

4 Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Der Mittelwert für das Geburtsgewicht lag in der Kontrollgruppe bei 1364 ± 602 g (95%KI 1275 – 1454) und in der mit Enterokokken besiedelten Population bei 1236 ± 432 g (95%KI 1054 – 1419).

Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und einer Besiedlung mit VRE ($p = 0,3724$).

	Patienten	Mittelw. und Stdabw. Geburtsgew. in Gramm (g)	Median	95%KI
Kontrolle	177	1364 ± 602	1335	1275 - 1454
VRE	24	1236 ± 432	1350	1054 - 1419

Tab. 5 Mittelwert und Standardabweichung des Geburtsgewichts, Median sowie 95%KI der Kontroll- und der VRE – Gruppe. Mittelw.= Mittelwert, Stdabw.= Standardabweichung, Geburtsgew. = Geburtsgewicht

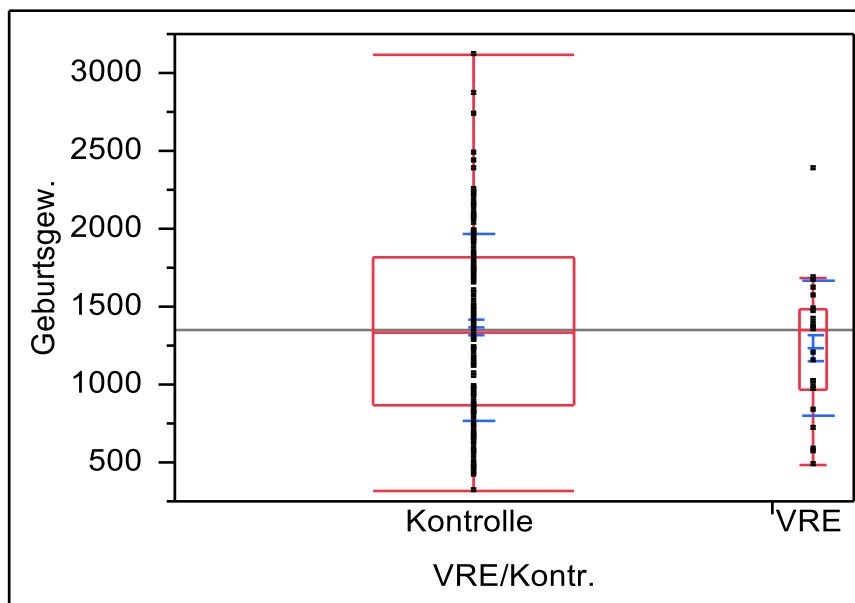


Abb. 10 Verteilung des Geburtsgewicht in Gramm (y-Achse) in der Kontroll- und VRE- Gruppe. Geburtsgew. = Geburtsgewicht, Kontr. = Kontrollgruppe

Staphylococcus aureus

In dieser Berechnung mussten 5 Patienten von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Im Mittelwert unterschied sich die Kontrollgruppe deutlich von der *S. aureus*-Gruppe. In der Kontrollgruppe lag der Mittelwert bei 1364 ± 602 g (95%KI 1275 - 1454), in der *S. aureus*-Gruppe bei 1247 ± 561 g (95%KI 1094 - 1400). Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Auftreten einer *S. aureus*-Kolonisation ($p = 0,2069$).

	Patienten	Mittelw. und Stdabw. Geburtsgew. in Gramm (g)	Median	95%KI
Kontrolle	177	1364 ± 602	1335	1275 - 1454
<i>S. aureus</i>	54	1247 ± 561	1200	1094 - 1400

Tab. 6 Mittelwert und Standardabweichung für das Geburtsgewicht, Median sowie 95%KI und der Kontroll- und der *S. aureus*-Gruppe. Mittelw.= Mittelwert, Stdabw.= Standardabweichung, Geburtsgew. = Geburtsgewicht

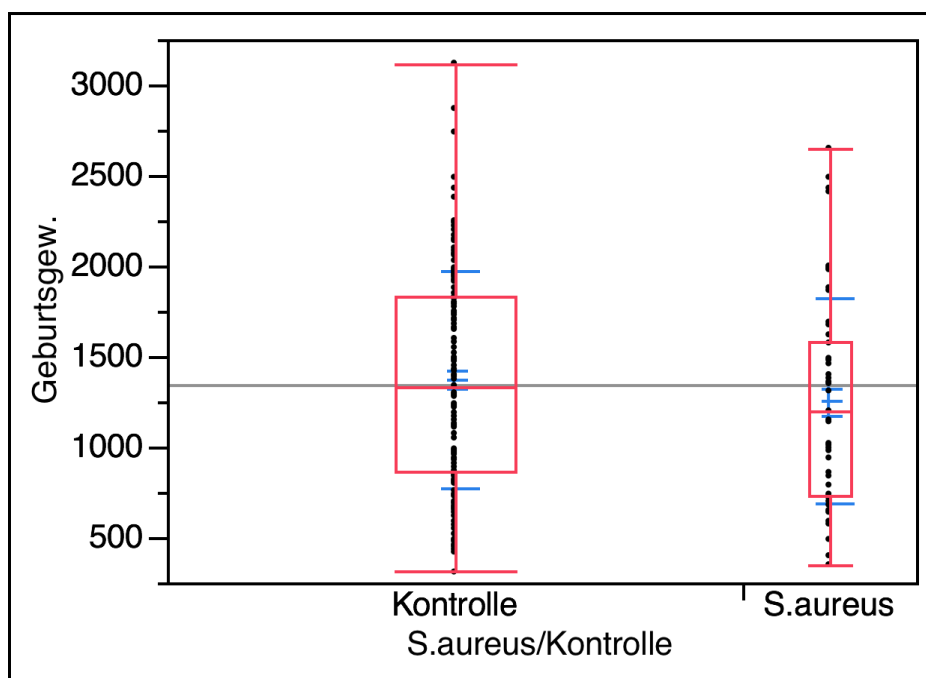


Abb. 11 Häufigkeitsverteilung des Geburtsgewichts in Gramm (y-Achse) in der Kontroll- und *S. aureus*-Gruppe. Geburtsgew. = Geburtsgewicht

3.4 Geburtsmodus

Bei dem untersuchten Parameter Geburtsmodus wurde zwischen Sectio caesarea und spontaner Entbindung unterschieden. Geburten per Vakuumextraktion/ Forceps wurden aufgrund der Verzerrung der binominalen Verteilung zu den Spontangeburt gezählt.

Vancomycin- resistente Enterokokken

Untersucht wurden 202 Frühgeborene der VRE / Kontroll-Population, drei Patienten mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden, da kein Geburtsmodus dokumentiert war.

Per Sectio caesarea wurden 183 Frühgeborene der gesamten Studienpopulation entbunden, davon 22 der VRE- Gruppe. 19 Patienten kamen durch Spontangeburt zur Welt. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und einer Besiedlung mit Vancomycin- resistenten Enterokokken ($p = 0,8479$).

Beschreibung des Relativen Risiko für einen Geburtsmodus	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(VRE/Sec.caes.)/(VRE/spontan)	p = 0,8479	1,14	0,29-4,49

Tab. 7 Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI, sowie des p-Werts für einen Geburtsmodus mit einer Besiedlung mit VRE, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. Sec.caes. = Sectio caesarea

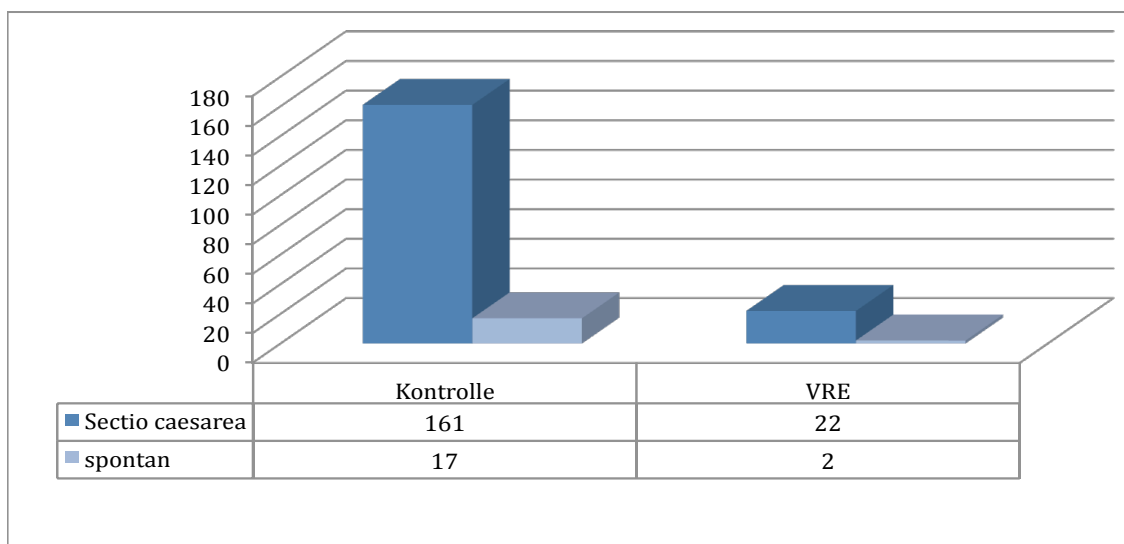


Abb. 12 Anzahl der Sectio caesarea und Spontangeburt (y-Achse) in der Kontroll - und VRE- Population

Staphylococcus aureus

Ausgewertet wurden 232 Patientenakten.

212 Frühgeborene kamen per Sectio caesarea zur Welt (91,38% der Gesamtstudienpopulation), im Gegensatz 20 Neonaten durch eine Spontangeburt (8,62%).

Von diesen 20 Entbindungen, befanden sich 17 (85%) in der Kontrollgruppe und 3 (15%) in der mit *S. aureus* besiedelten Gruppe.

Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und einer Besiedlung mit *S. aureus* ($p = 0,3596$).

Beschreibung des Relativen Risiko für einen Geburtsmodus	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
$(S.aureus/Sec.caes.)/(S.aureus/spontan)$	$p = 0,3596$	1,60	0,55-4,68

Tab. 8 Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe für eine Kolonisation bei einem Geburtsmodus, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. Sec.caes. = Sectio caesarea

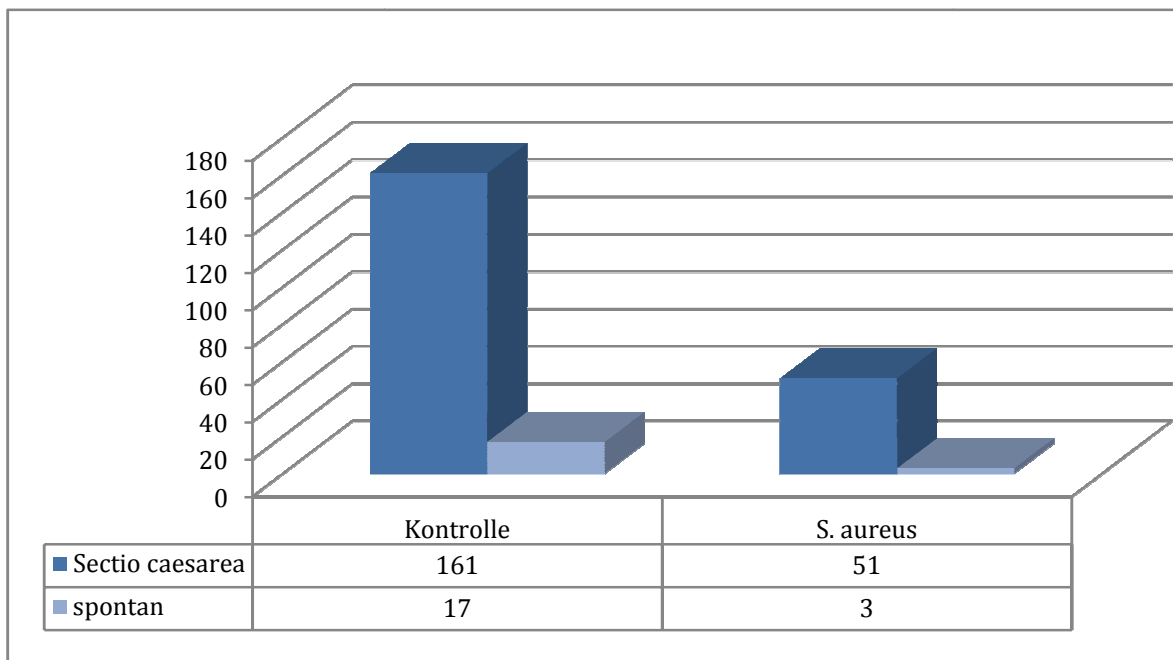


Abb. 13 Anzahl der Sectio caesarea und Spontangeburt (y-Achse) in der Kontroll- und *S. aureus*-Gruppe. Sec. caes. = Sectio caesarea

3.5 Mehrlinge

Vancomycin- resistente Enterokokken

Insgesamt wurden 69 Mehrlinge in der Studie VRE/ Kontrolle gezählt (33,82%), 56 befanden sich in der Kontrollgruppe und 13 in der Vancomycin- resistenten Enterokokken- Population. Es wurde in der Auswertung kein Unterschied zwischen Zwillingen und Drillingen gemacht.

Es bestand mit $p = 0,0249^*$ ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem Mehrling und einer VRE- Besiedlung mit einem Relativen Risiko von 2,31 (95%KI 1,10-4,89).

Beschreibung des Relativen Risiko für Mehrlinge	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(VRE/Mehrling)/(VRE/Einling)	$p = 0,0249^*$	2,31	1,10-4,89

Tab. 9 Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Wertes für Mehrlinge und einer VRE- Besiedlung, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an

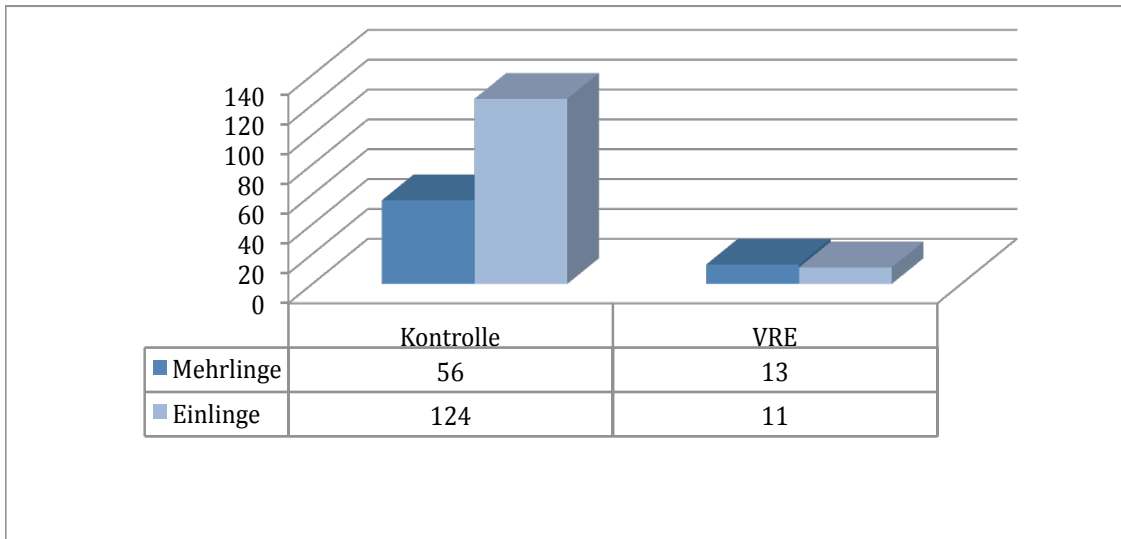


Abb. 14 Anzahl der Mehrlinge und Einlinge (y-Achse) in der Kontroll- und VRE - Population

Staphylococcus aureus

75 Mehrlinge (31,91% der Gesamtstudienpopulation) befanden sich unter den Studienpatienten. Davon waren 56 in der Kontrollgruppe (74,67%) und 19 (25,33%) in der *S. aureus*- Gruppe.

Es bestand kein erhöhtes Risiko (RR 1,13, $p = 0,6325$) für eine Staphylokokken-Kolonisation bei einem Mehrling.

Beschreibung des Relativen Risiko für Mehrlinge	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
$(S.aureus/Mehrling)/(S.aureus/Einling)$	$p = 0,6325$	1,13	0,69-1,83

Tab. 10 Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts für eine *S. aureus* - Besiedlung bei Mehrlingen, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an

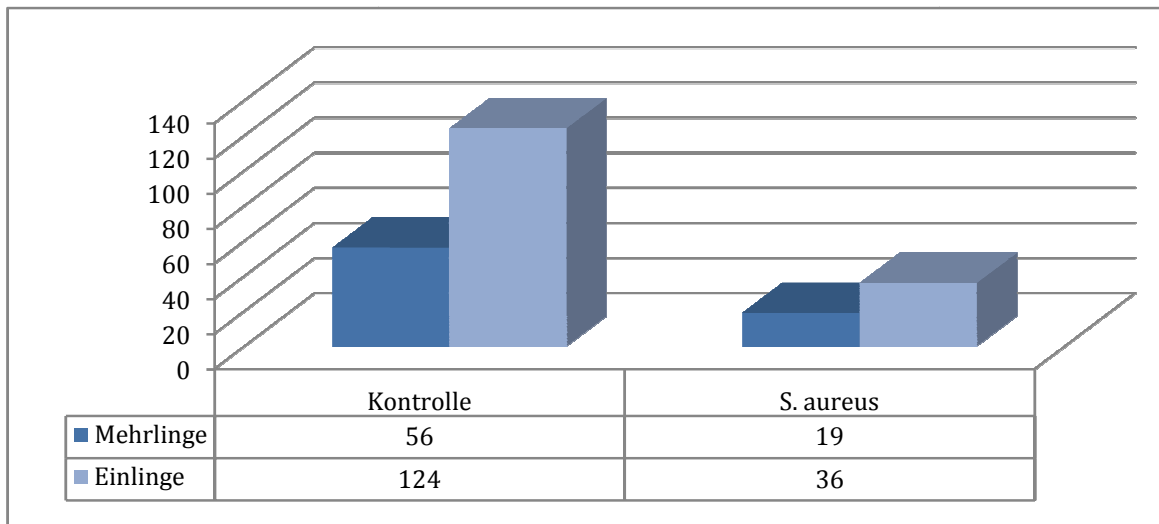


Abb. 15 Anzahl der Mehrlinge und Einlinge (y-Achse) in der Kontroll- und *S. aureus*- Population

Untersuchte Parameter	p- Wert	Relatives Risiko/ Mittelw. mit Stdabw.	Median	95%KI
Geschlecht VRE	p = 0,9576	1,02		0,48-2,17
Geschlecht <i>S. aureus</i>	p = 0,9011	1,02		0,65-1,64
Schwangerschaftswochen SSW in Tagen VRE	p = 0,3375	205 ± 21	210,5	196 - 214
Schwangerschaftswochen SSW in Tagen <i>S. aureus</i>	p = 0,0910	203 ± 23	210	197 - 209
Geburtsgewicht in Gramm VRE	p = 0,3724	1236 ± 432	1350	1054- 1419
Geburtsgewicht in Gramm <i>S. aureus</i>	p = 0,2069	1247 ± 561	1200	1094 - 1400
Geburtsmodus VRE	p = 0,8479	1,14		0,29 – 4,49
Geburtsmodus <i>S. aureus</i>	p = 0,3596	1,60		0,55 – 4,68
Mehrlinge VRE	p = 0,0249*	2,31		1,10 – 4,89
Mehrlinge <i>S. aureus</i>	p = 0,6325	1,13		0,69 – 1,83

Tab. 11 Untersuchte epidemiologische Parameter in der VRE und *S.aureus* Gruppe: p- Wert, Relatives Risiko sowie Median und 95% KI, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. Mittelw.= Mittelwert, Stdabw.= Standardabweichung

3.6 Konsile

Vancomycin- resistente Enterokokken

Bei 11 Patienten erfolgte keine Dokumentation zu konsiliarischen Untersuchungen, sie wurden somit von der Auswertung ausgeschlossen.

Das Relative Risiko für eine VRE- Kolonisation nach konsiliarischen Untersuchungen war nicht erhöht (RR 0,80, 95%KI 0,26-2,46). Mit einem p- Wert von $p = 0,7061$ bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer VRE- Besiedlung und einem durchgeführten/keinem Konsil.

Beschreibung des Relativen Risiko für ein Konsil	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(VRE/Konsil)/(VRE/kein Konsil)	$p = 0,7061$	0,80	0,26-2,46

Tab. 12 Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts für eine VRE Besiedlung bei durchgeführtem Konsil, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an

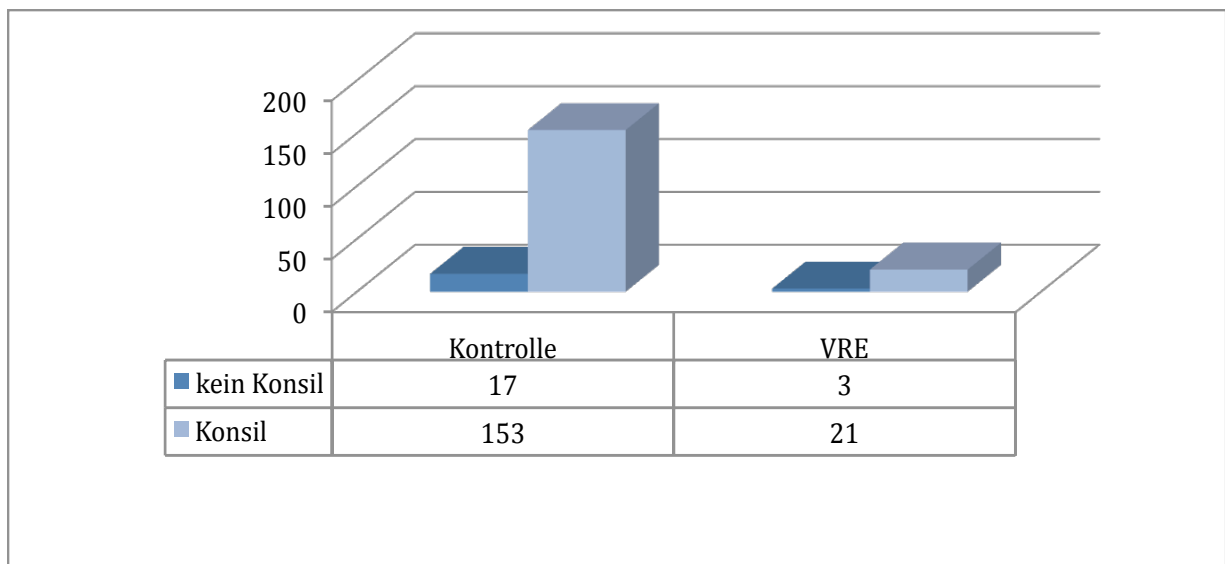


Abb. 16 Anzahl der Frühgeborenen mit durchgeführter konsiliarischer Untersuchung bzw. keiner durchgeführten konsiliarischen Untersuchung (y-Achse) in der Kontroll- und VRE- Gruppe

Staphylococcus aureus

13 Patienten wurde von der Auswertung ausgeschlossen.

In 90,58% der Fälle wurden Konsile durchgeführt, 49 Frühgeborene aus der *S. aureus*- Gruppe und 153 Säuglinge aus der Kontrollgruppe. 75,74% der gesamten Konsile fanden bei Kontrollpatienten statt.

Es bestand kein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer *S. aureus*- Besiedlung und bei einem durchgeführten Konsil ($p = 0,5935$).

Beschreibung des Relativen Risiko für ein Konsil	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
<i>(S.aureus/Konsil)/(S.aureus/kein Konsil)</i>	$p = 0,5935$	1,27	0,51-3,18

Tab. 13 Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts für die Besiedlung mit *S. aureus* bei durchgeführtem Konsil, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an

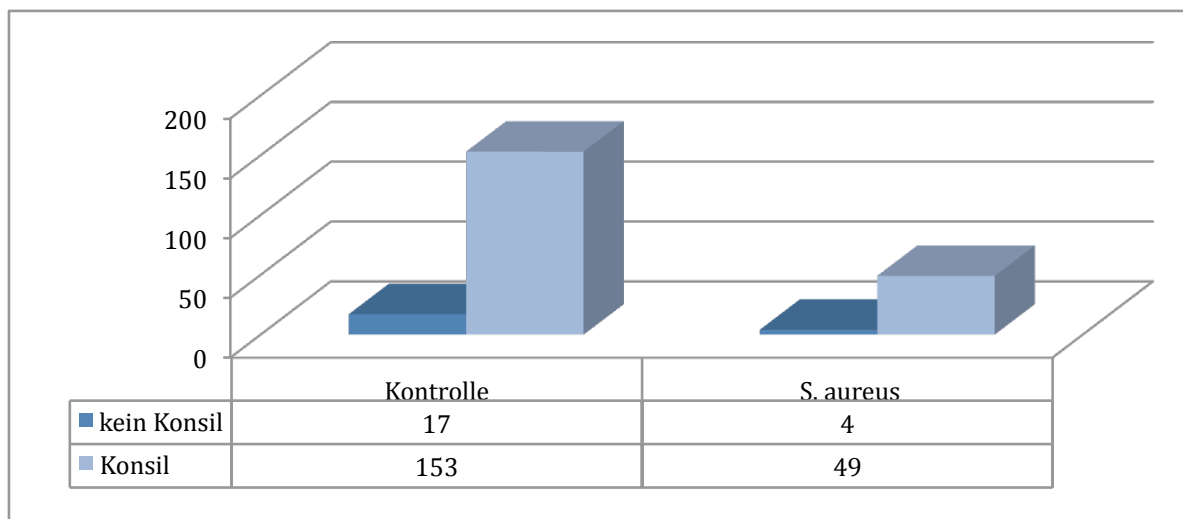


Abb.17 Anzahl der Frühgeborenen mit durchgeführter konsiliarischer Untersuchung bzw. keiner durchgeführten konsiliarischen Untersuchungen (y-Achse) in der Kontroll- und in der *S. aureus*-Gruppe

3.7 Operationen

Es wurden nicht die Anzahl und die Operationsdiagnosen dokumentiert, sondern nur die Aussage einer durchgeführten Operation.

Vancomycin- resistente Enterokokken

Bei 20,83% der VRE- Population musste ein operativer Eingriff erfolgen, geringfügig weniger in der Kontrollgruppe (16,15%).

In 20 Fällen der gesamten Studienpopulation bestand eine ungenügende Datenlage über den OP- Status, sodass sie von der Auswertung ausgeschlossen werden mussten.

Das Relative Risiko für eine VRE- Besiedlung und einem durchgeführten operativen Eingriff lag bei RR 1,31, (95%KI 0,53-3,24).

Beschreibung des Relativen Risiko für eine Operation (OP)	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(VRE/OP)/(VRE/keine OP)	p = 0,5665	1,31	0,53-3,24

Tab. 14 Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts für eine VRE- Besiedlung und einem durchgeführten operativen Eingriff, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. OP = Operation

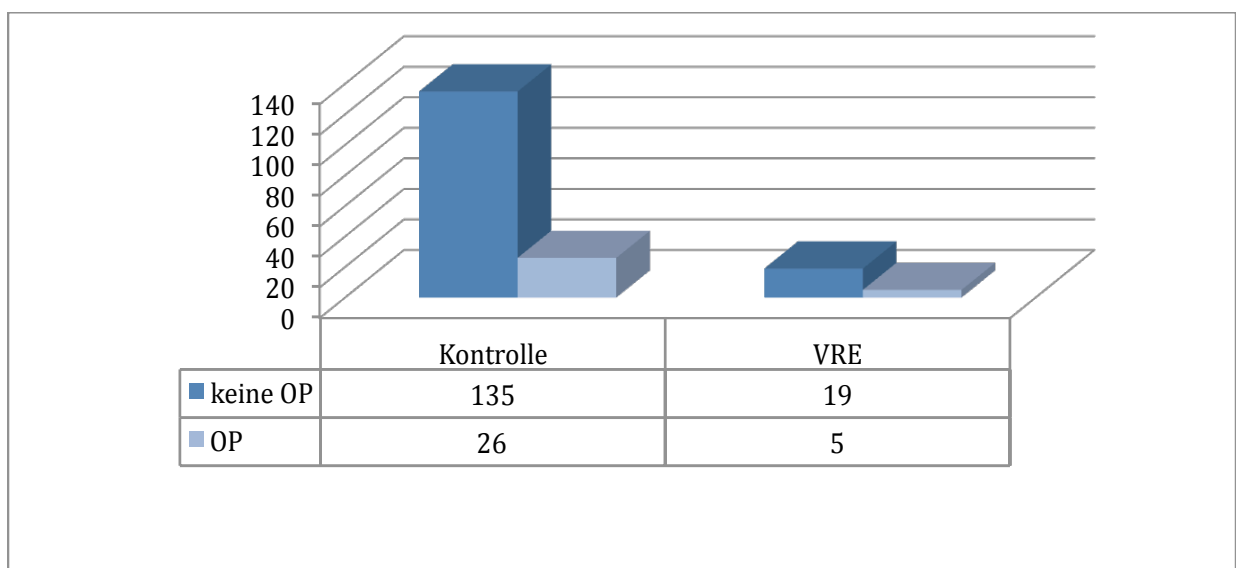


Abb. 18 Anzahl der Frühgeborenen mit durchgeführtem operativem Eingriff bzw. keinem operativem Eingriff (y-Achse) in der Kontroll- und VRE- Gruppe. OP = Operation

Staphylococcus aureus

Es mussten 21 Patientenakten von der Auswertung ausgeschlossen werden. Bei 19,07% der Gesamtpopulation wurde eine OP durchgeführt, davon stammten 15 Patienten aus der *S. aureus*- Gruppe und 26 aus der Kontrollgruppe. 63,41% der operativen Eingriffe fanden in der Kontrollgruppe statt.

Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem operativen Eingriff und einer *S. aureus*- Besiedlung ($p = 0,0598$).

Das Relative Risiko für eine *S. aureus*- Besiedlung bei einer durchgeführten Operation war mit RR 1,63 erhöht (95%KI 1,00-2,66), jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Beschreibung des Relativen Risiko für eine Operation (OP)	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
$(S.aureus/OP)/(S.aureus/keine OP)$	$p = 0,0598$	1,63	1,00-2,66

Tab. 15 Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts bei einer *S. aureus*-Besiedlung und einem durchgeführten operativen Eingriff, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an; OP = Operation

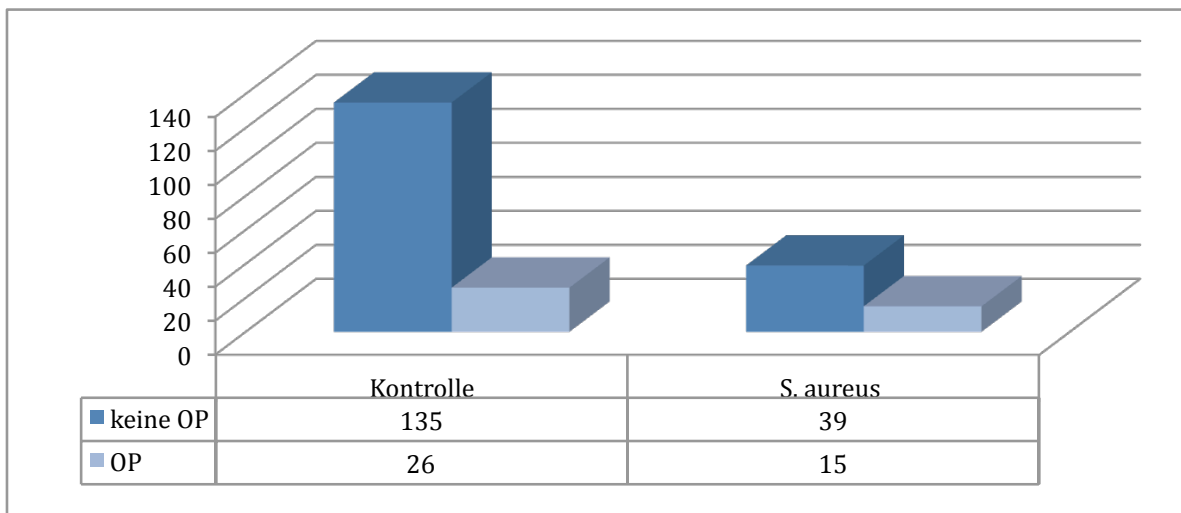


Abb. 19 Anzahl der Frühgeborenen mit durchgeführtem operativem Eingriff bzw. keinem operativem Eingriff (y-Achse) in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe. OP = Operation

3.8 Antibiotikatherapie des Frühgeborenen: Ja/Nein

In dieser Auswertung wurde nur die Antibiotikatherapie bzw. keine Antibiotikatherapie dokumentiert und ausgewertet.

Vancomycin- resistente Enterokokken

199 Patienten konnten zur Berechnung verwendet werden.

Bei 68,84% der Gesamtpopulation wurden Antibiotika verabreicht. Das Relative Risiko für eine Antibiotikagabe und eine VRE- Besiedlung lag bei RR 1,10, (95%KI 0,48-2,51). Es bestand keine statistische Signifikanz zwischen einer Antibiotikatherapie und einer VRE- Besiedlung ($p = 0,8225$).

Beschreibung des Relativen Risiko für Antibiotikatherapie Frühgeborenes (AB)	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(VRE/AB)/(VRE/keine AB)	$p = 0,8225$	1,10	0,48-2,51

Tab. 16 Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts für eine Antibiotikatherapie und einer VRE- Besiedlung, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. AB = Antibiotikatherapie

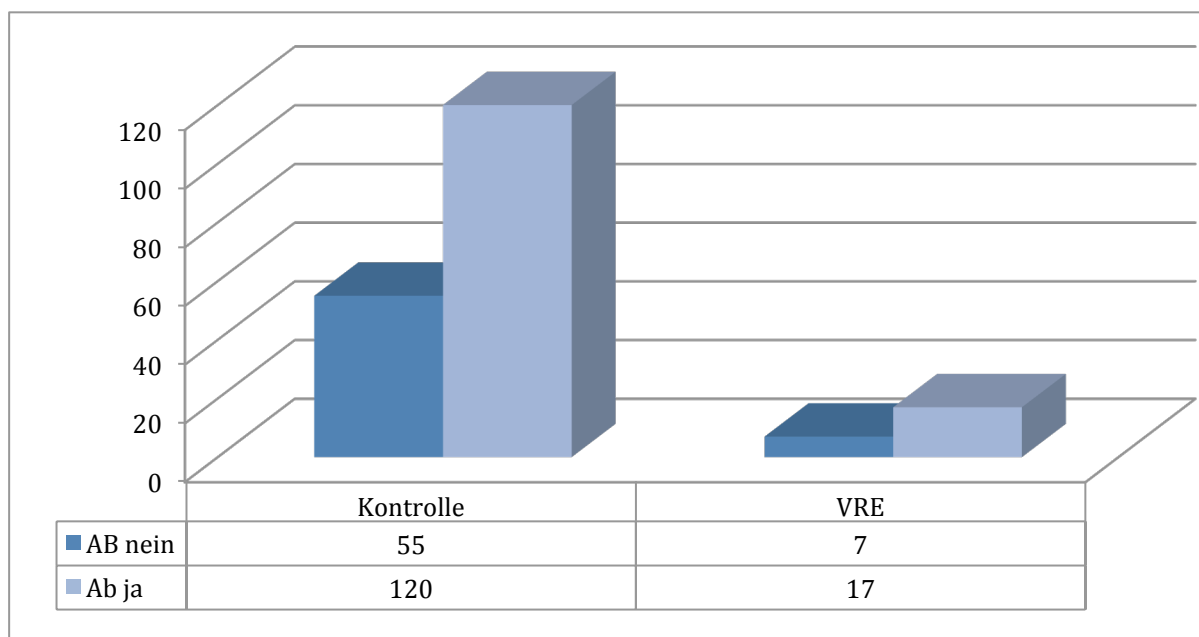


Abb. 20 Anzahl der Frühgeborenen mit Antibiotikatherapie bzw. keiner Antibiotikatherapie (y-Achse) in der Kontroll- und VRE- Population. AB = Antibiotikatherapie

Staphylococcus aureus

In der *S. aureus*/ Kontroll- Studie wurden 229 vollständige Patientenakten ausgewertet. 70, 74% (162 Patienten) erhielten während ihres Aufenthaltes auf der Neonatologie eine antibiotische Therapie, 120 Patienten der Kontrollgruppe und 42 Patienten der *S. aureus*- Gruppe.

Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Besiedlung mit *S. aureus* und einer Antibiotikatherapie ($p = 0,1936$). Das Relative Risiko lag bei 1,45 (95%KI 0,81-2,57).

Beschreibung des Relativen Risiko für Antibiotikatherapie Frühgeborenes (AB)	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
<i>(S.aureus/AB)/(S.aureus/keine AB)</i>	$p = 0,1936$	1,45	0,81-2,57

Tab. 17 Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts für eine Besiedlung mit *S. aureus* und einer Antibiotikatherapie, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. AB = Antibiotikatherapie

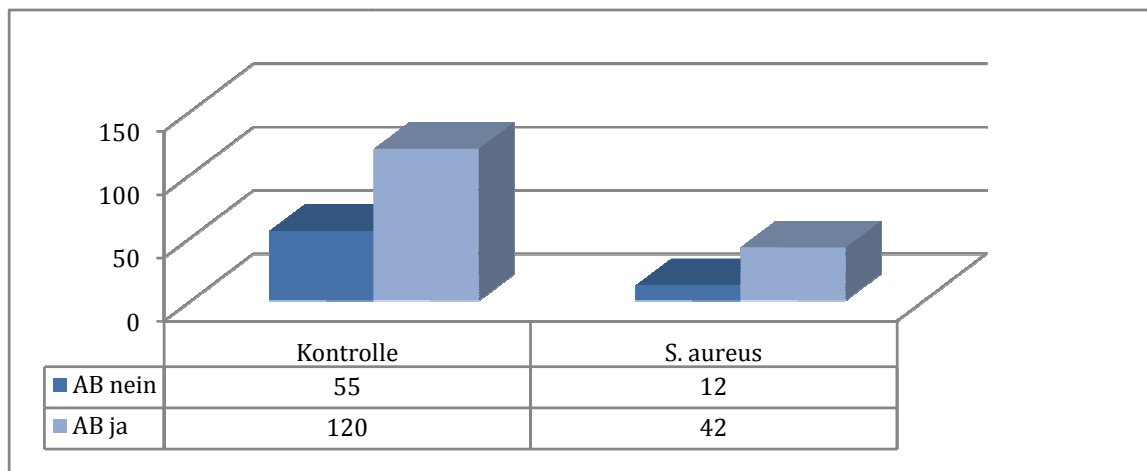


Abb. 21 Anzahl der Frühgeborenen mit Antibiotikatherapie bzw. keiner Antibiotikatherapie (y-Achse) in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe. AB = Antibiotikatherapie

3.9 Antibiotikatherapie des Frühgeborenen: Anzahl der Therapietage

Vancomycin- resistente Enterokokken

Die Berechnung des Mittelwertes ergab für VRE- negativ getestete Frühgeborene 6 ± 9 Tage Antibiotikatherapie (95%KI 5 – 7) und für VRE- positiv getestete Patienten 7 ± 11 Tage (95%KI 2 – 12).

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der Antibiotikatherapie und einer VRE- Besiedlung nachgewiesen werden ($p = 0,9721$).

	Patienten	Mittelwert und Standardabweichung AB-Dauer in Tagen	Median	95%KI
Kontrolle	173	6 ± 9	3	5 - 7
VRE	24	7 ± 11	3,5	2 - 12

Tab. 18 Mittelwert und Standardabweichung, Median sowie 95%KI für eine Antibiotikatherapie und einer VRE- Besiedlung. AB = Antibiotikatherapie

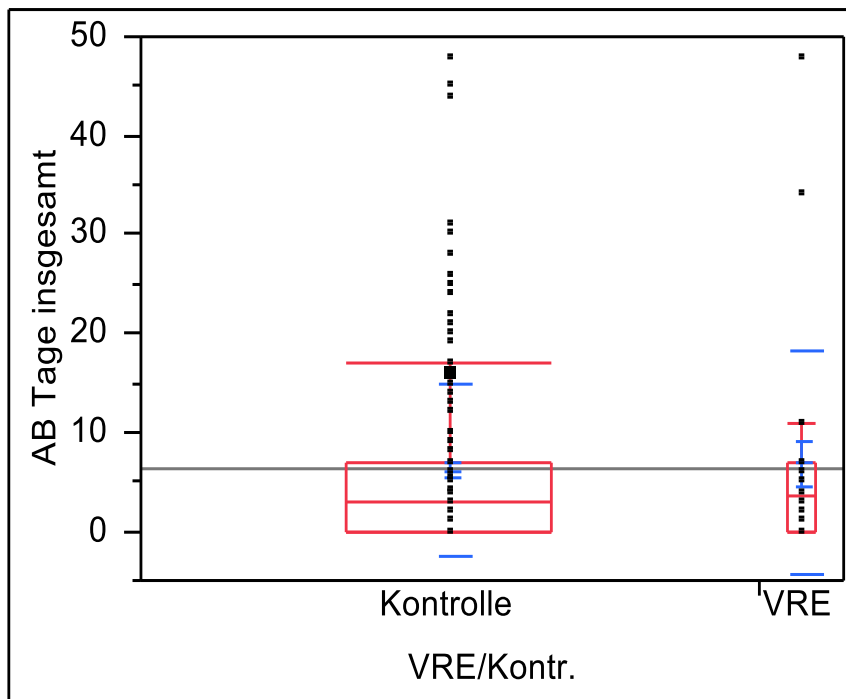


Abb. 22 Häufigkeitsverteilung der Antibiotikatherapie in Tagen (y-Achse) in der Kontroll- und in der VRE- Gruppe. AB = Antibiotikatherapie, Kontr. = Kontrollgruppe

Staphylococcus aureus

Die Mittelwerte zeigten geringe Unterschiede, so lag der Mittelwert für die *S. aureus*-Patienten bei 10 ± 14 Tagen (95%KI 6 – 14) und in der Kontrollgruppe bei 6 ± 9 Tagen (95%KI 5 – 7).

Es zeigte sich eine Signifikanz zwischen der Dauer der Antibiotikatherapie und einer *S. aureus*- Besiedlung ($p = 0,0468^*$).

	Patienten	Mittelwert und Standardabweichung AB-Dauer in Tagen	Median	95%KI
Kontrolle	173	6 ± 9	3	5 - 7
<i>S. aureus</i>	51	10 ± 14	5	6 - 14

Tab. 19 Mittelwert und Standardabweichung sowie 95%KI für eine Antibiotikatherapie und einer *S. aureus*- Besiedlung. AB = Antibiotikatherapie

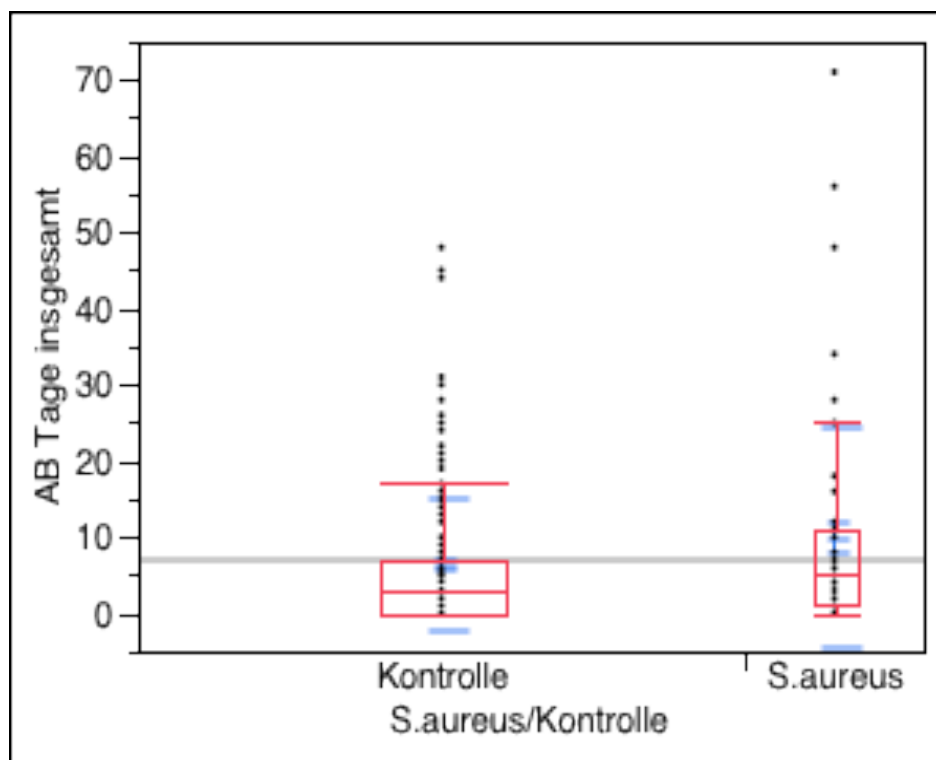


Abb.23 Häufigkeitsverteilung der Antibiotikatherapie in Tagen (y-Achse) in der Kontroll – und *S. aureus*- Gruppe. AB = Antibiotikatherapie

3.10 Antibiotikatherapie der Mutter

Vancomycin- resistente Enterokokken

202 Patienten wurden zur Auswertung verwendet. Drei der 205 Patienten mussten aufgrund fehlender Nachweise einer Antibiotikatherapie der Mutter bei der Auswertung vernachlässigt werden. 48 Mütter erhielten eine medikamentöse Therapie (ca. 23,76% der Mütter).

Es wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Antibiotikatherapie der Mutter und einer Besiedlung der Frühgeborenen mit VRE ermittelt ($p = 0,0002^*$). Das Relative Risiko war mit RR 3,79 (95% KI 1,82-7,90) deutlich erhöht.

Beschreibung des Relativen Risiko für Antibiotikatherapie Mutter (AB Mu)	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(VRE/AB Mu)/(VRE/keine AB Mu)	$p = 0,0002^*$	3,79	1,82-7,90

Tab. 20 Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts für eine Antibiotikatherapie der Mutter und einer VRE- Besiedlung des Frühgeborenen, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. AB Mu = Antibiotikatherapie Mutter

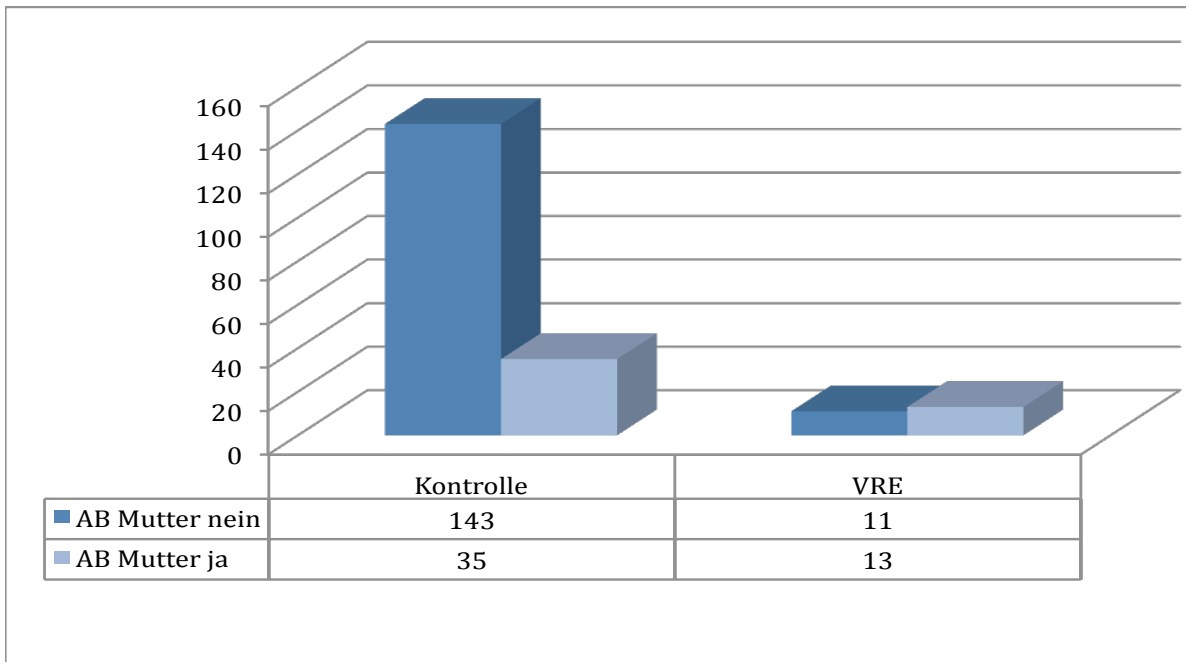


Abb.24 Anzahl der Mütter mit einer Antibiotikatherapie bzw. ohne Antibiotikatherapie (y-Achse) in der Kontroll – und VRE- Gruppe. AB = Antibiotikatherapie

Staphylococcus aureus

233 Patientenakten konnten ausgewertet werden.

Bei 58 Müttern von Frühgeborenen wurde eine Antibiotikatherapie durchgeführt (ca. 24, 89% der gesamten Studienpopulation).

41,82% (23 Mütter) der *S. aureus*- Gruppe war eine medikamentöse Behandlung nötig. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den antibiotisch behandelten Müttern und einer *S. aureus*- Besiedlung der Frühgeborenen konnte nachgewiesen werden ($p = 0,0009^*$).

Beschreibung des Relativen Risiko Für Antibiotikatherapie Mutter (AB Mu)	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(<i>S.aureus</i> /AB Mu)/(<i>S.aureus</i> /keine AB Mu)	$p = 0,0009^*$	2,17	1,39-3,39

Tab. 21 Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts für antibiotisch behandelte Mütter und der Besiedlung der Frühgeborenen mit *S. aureus*, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. AB Mu = Antibiotikatherapie Mutter

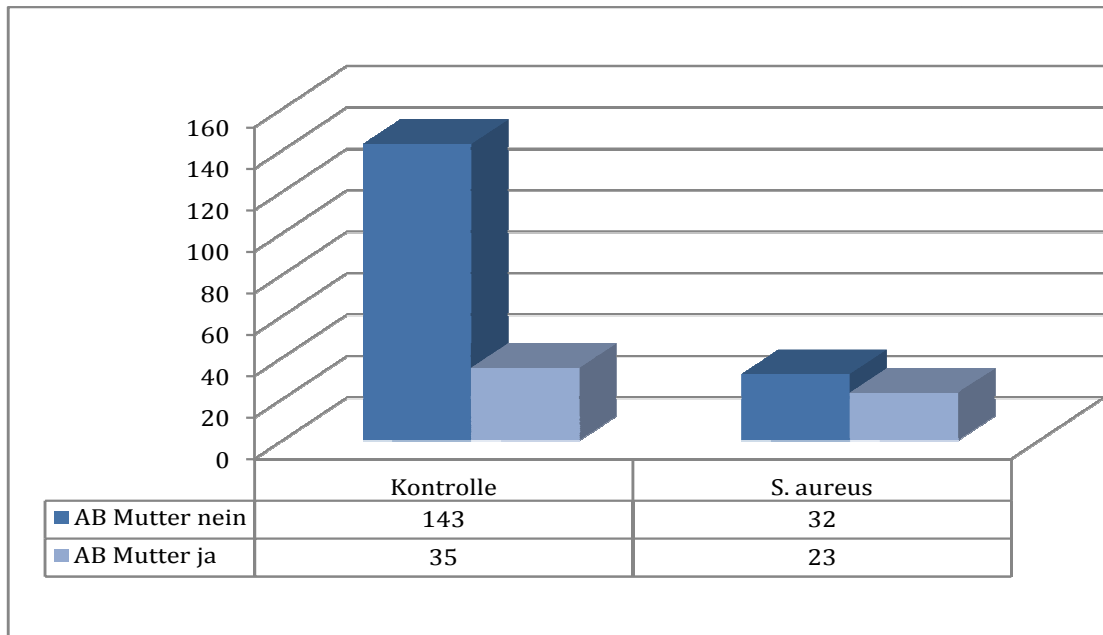


Abb. 25 Anzahl der Mütter mit einer Antibiotikatherapie bzw. ohne Antibiotikatherapie (y-Achse) in der Kontroll- und *S. aureus* – Gruppe. AB = Antibiotikatherapie

3.11 Verlegung aus einer auswärtigen Klinik oder Verlegungen innerhalb des Universitätsklinikums Tübingen

Vancomycin- resistente Enterokokken

Von den 203 untersuchten Patienten wurden 23 (ca. 11,33% der gesamten Studienpopulation) aus einer auswärtigen Klinik oder innerhalb des Universitätsklinikums auf die Neonatologie Tübingen verlegt.

Das Relative Risiko für eine Infektion oder Kolonisation mit VRE durch eine Verlegung lag bei RR 1,12, (95%KI 0,36-3,46).

Mit einem errechneten p- Wert von $p = 0,8473$ bestand kein statistischer Zusammenhang zwischen einer VRE- Besiedlung und einer erfolgten Verlegung.

Beschreibung des Relativen Risiko für eine Verlegung aus einer auswärtigen Klinik	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(VRE/Verlegung ausw. Klinik/ (VRE/keine Verlegung ausw. Klinik)	$p = 0,8473$	1,12	0,36 – 3,46

Tab. 22 Beschreibung des Relativen Risikos und der 95% KI sowie des p-Werts für eine VRE- Besiedlung nach einer Verlegung aus einer auswärtigen Klinik, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. ausw. = auswärtig

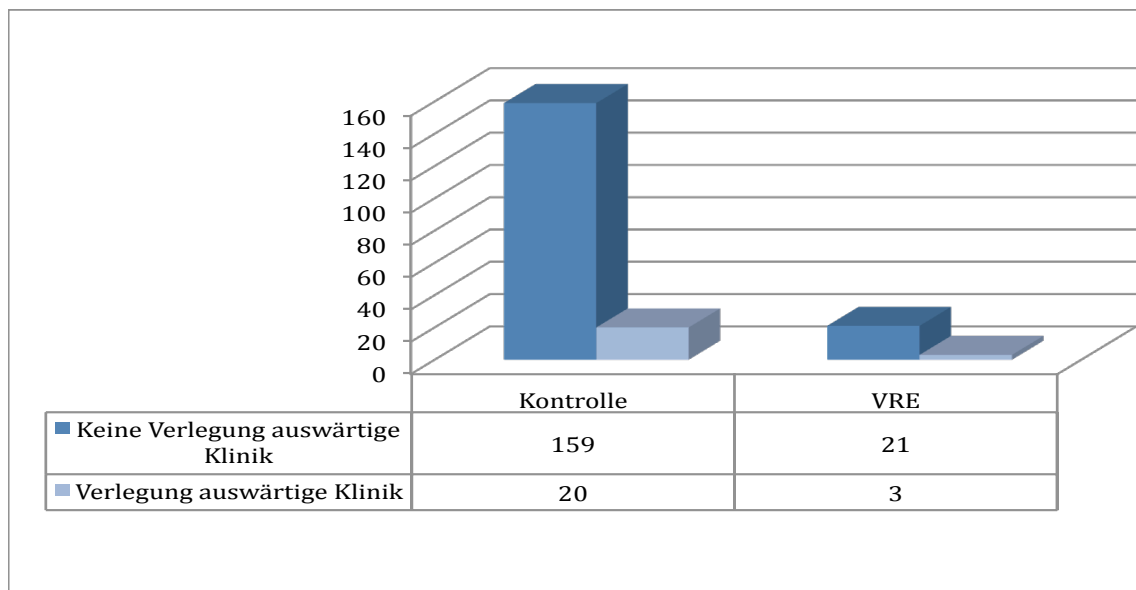


Abb. 26 Anzahl der Frühgeborenen mit einer Verlegung bzw. keiner Verlegung (y-Achse) aus einer auswärtigen Klinik in der Kontroll- und VRE- Gruppe

Staphylococcus aureus

23 Frühgeborene (9,83% der gesamten Studienpopulation) wurden aus einer auswärtigen Klinik oder innerhalb des Universitätsklinikums Tübingen auf die Neonatologie verlegt.

Bei 3 Frühgeborenen der *S. aureus*- Population wurde ein Transfer dokumentiert (5,45% der gesamten Staphylokokken- Gruppe).

Mit einem p- Wert von $p = 0,2128$ kein konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Besiedlung mit *S. aureus* und einem durchgeführten Transfer nachgewiesen werden.

Beschreibung des Relativen Risiko für eine Verlegung aus einer auswärtigen Klinik	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(<i>S.aureus</i> /Verlegung ausw. Klinik)/ (<i>S.aureus</i> /keine Verlegung ausw. Klinik)	$p = 0,2128$	0,53	0,18-1,56

Tab. 23 Beschreibung des Relativen Risikos und der 95% KI, sowie des p-Werts für eine *S. aureus* Besiedlung nach einer Verlegung aus einer auswärtigen Klinik, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. ausw. = auswärtig

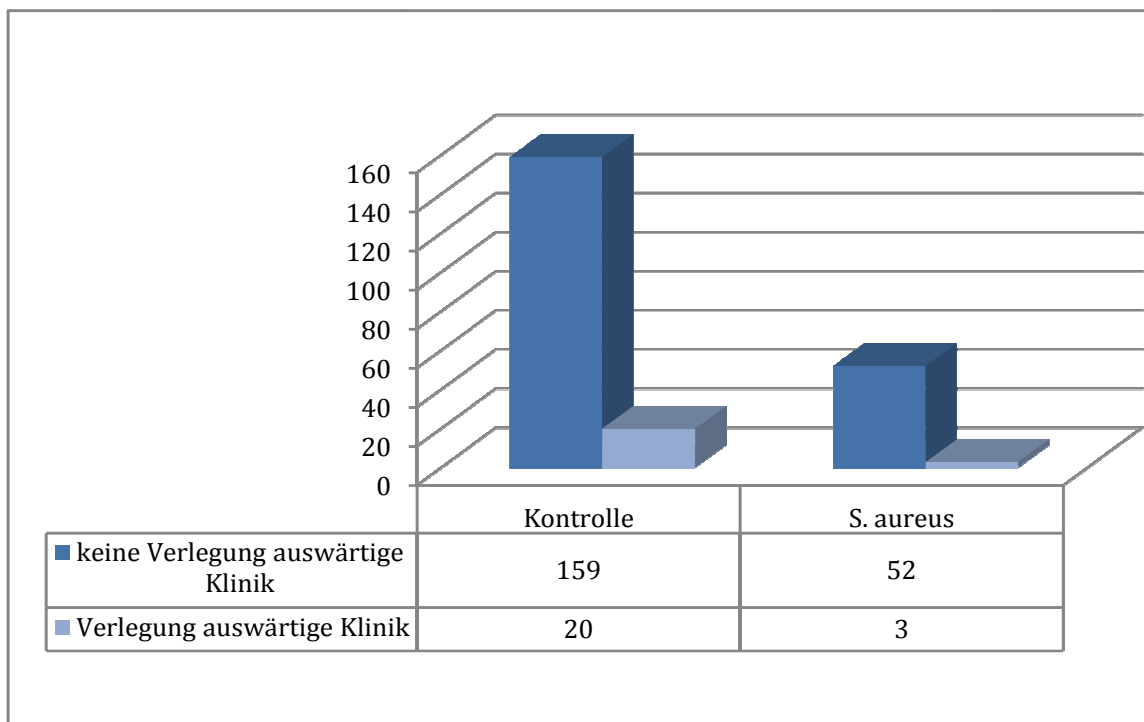


Abb. 27 Anzahl der Frühgeborenen mit einer Verlegungen bzw. keiner Verlegung (y-Achse) aus einer auswärtigen Klinik in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe

3.12 Gesamtverweildauer auf der Neonatologie

Vancomycin- resistente Enterokokken

Der Mittelwert lag bei der Kontrollgruppe bei 48 ± 34 Tagen (95%KI 43 – 53) und in der VRE- Gruppe bei 68 ± 36 Tagen (95%KI 53-83).

Es bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,0051^*$) für den Aufenthalt auf der Neonatologie und einer Besiedlung mit Vancomycin- resistenten Enterokokken.

	Patienten	Mittelwert und Standardabweichung Aufenthaltsdauer in Tagen	Median	95%KI
Kontrolle	178	48 ± 34	39	43 - 53
VRE	24	68 ± 36	61,5	53 - 83

Tab. 24 Mittelwert und Standardabweichung von Aufenthaltsdauer in Tagen der Kontroll- und VRE-Gruppe, Median sowie 95%KI

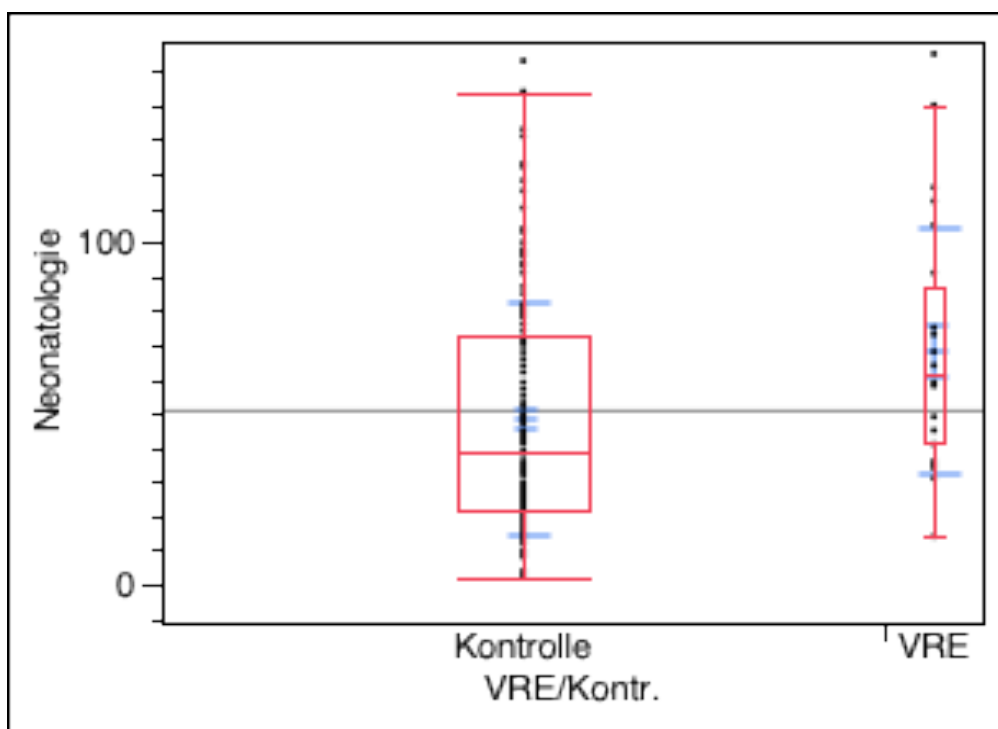


Abb. 28 Verweildauer der Frühgeborenen der Kontroll- und VRE- Gruppe auf der Neonatologie in Tagen (y-Achse). Kontr. = Kontrollgruppe

Staphylococcus aureus

232 Patientenakten waren vollständig geführt und konnten für die Auswertung verwendet werden.

Deutliche Unterschiede bestanden im Mittelwert. In der Kontrollgruppe lag der Mittelwert bei 48 ± 34 Tagen (95% KI 43 – 53) und in der *S. aureus*- Gruppe bei 69 ± 44 Tagen (95% KI 57- 81).

Es ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Verweildauer auf der Neonatologie und einer Besiedlung mit *S. aureus* ($p = 0,0016^*$)

	Patienten	Mittelwert und Standardabweichung Aufenthaltsdauer in Tagen	Median	95%KI
Kontrolle	178	48 ± 34	39	43 - 53
<i>S. aureus</i>	54	69 ± 44	59	57 - 81

Tab. 25 Mittelwert und Standardabweichung von Aufenthaltsdauer Neonatologie in Tagen der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe, Median sowie 95%KI

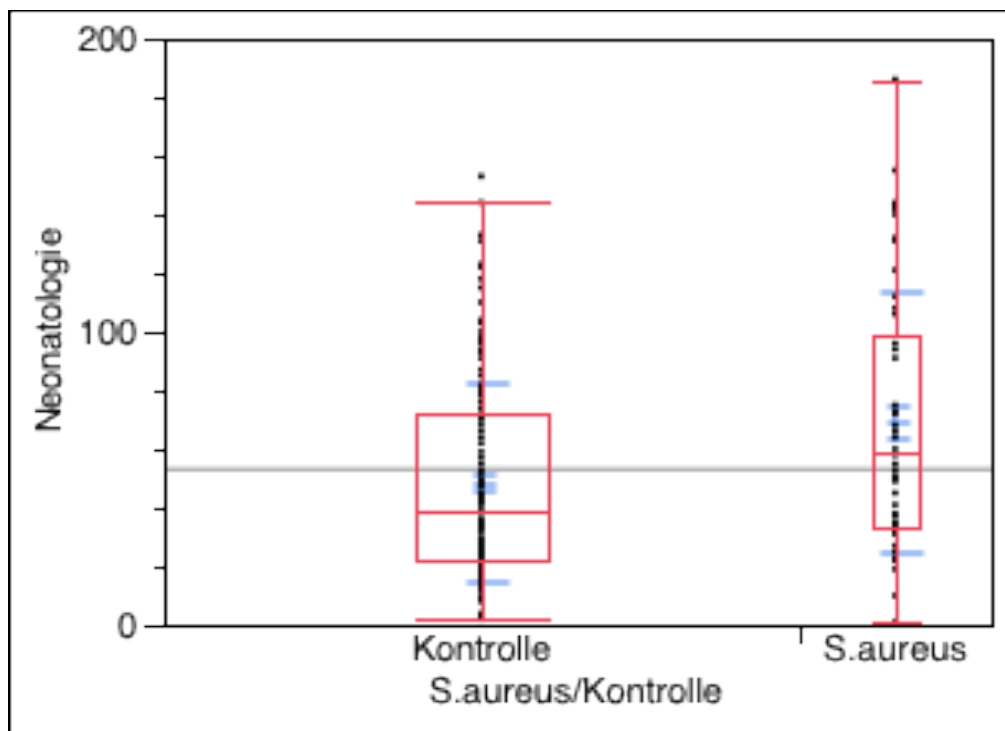


Abb. 29 Verweildauer der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe auf der Neonatologie in Tagen (y-Achse)

3.13 Verlegung innerhalb der Abteilung Neonatologie

Vancomycin- resistente Enterokokken

192 Patienten wurden innerhalb der Abteilung Neonatologie verlegt. Die Anzahl der Verlegungen und die Unterscheidung der verschiedenen Stationen wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

172 Frühgeborene der Kontrollgruppe und 20 der VRE- Gruppe wechselten während ihres Aufenthaltes die Station. Insgesamt wurden somit 192 Patienten (94,12%) innerhalb der Abteilung Neonatologie verlegt.

Mit einem p- Wert von $p = 0,0168^*$ bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Verlegung innerhalb der Abteilung Neonatologie und der Besiedlung mit Vancomycin- resistenten Enterokokken.

Beschreibung des Relativen Risiko für eine Verlegung	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
$(VRE/Verlegung)/(VRE/keine Verlegung)$	$p = 0,0168^*$	0,31	0,13-0,77

Tab. 26 Beschreibung des Relativen Risiko und 95% KI sowie des p-Werts für eine VRE- Besiedlung nach einer Verlegung innerhalb der Neonatologie, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an

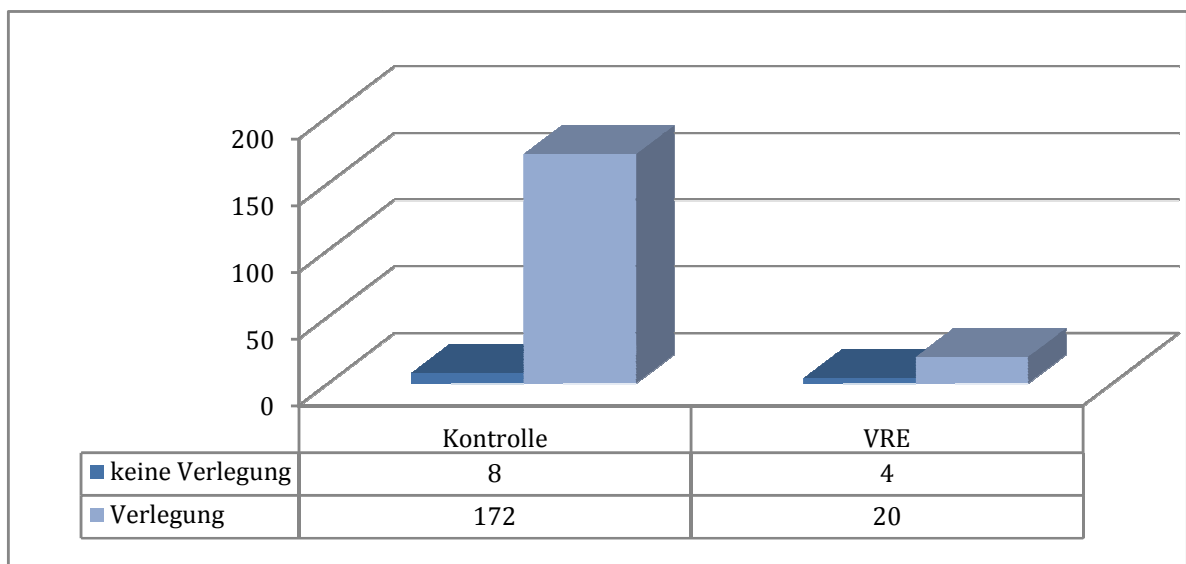


Abb. 30 Anzahl der Frühgeborenen mit einer durchgeführten Verlegung bzw. ohne eine durchgeführte Verlegung (y-Achse) innerhalb der Abteilung Neonatologie in der Kontroll- und VRE- Gruppe

Staphylococcus aureus

231 Patientenakten konnten zur Auswertung verwendet werden. Die Anzahl der Verlegungen wurden in der Auswertung vernachlässigt.

94,42% der Gesamtpopulation wurde im Laufe ihres Aufenthaltes auf verschiedenen Stationen behandelt.

Von den Kontrollpatienten wechselten 95,56% (172 Patienten) die Station, etwas geringer (90,57%) war der Wert in der *S. aureus*- Gruppe.

Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Verlegung innerhalb der Abteilung Neonatologie und einer Besiedlung mit *S. aureus* ($p = 0,1642$).

Beschreibung des Relativen Risiko für eine Verlegung	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
$(S.aureus/Verlegung)/(S.aureus/keine Verlegung)$	$p = 0,1642$	0,57	0,27-1,18

Tab. 27 Beschreibung des Relativen Risiko und 95% KI sowie des p-Werts für eine Besiedlung mit *S. aureus* nach einer Verlegung, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an

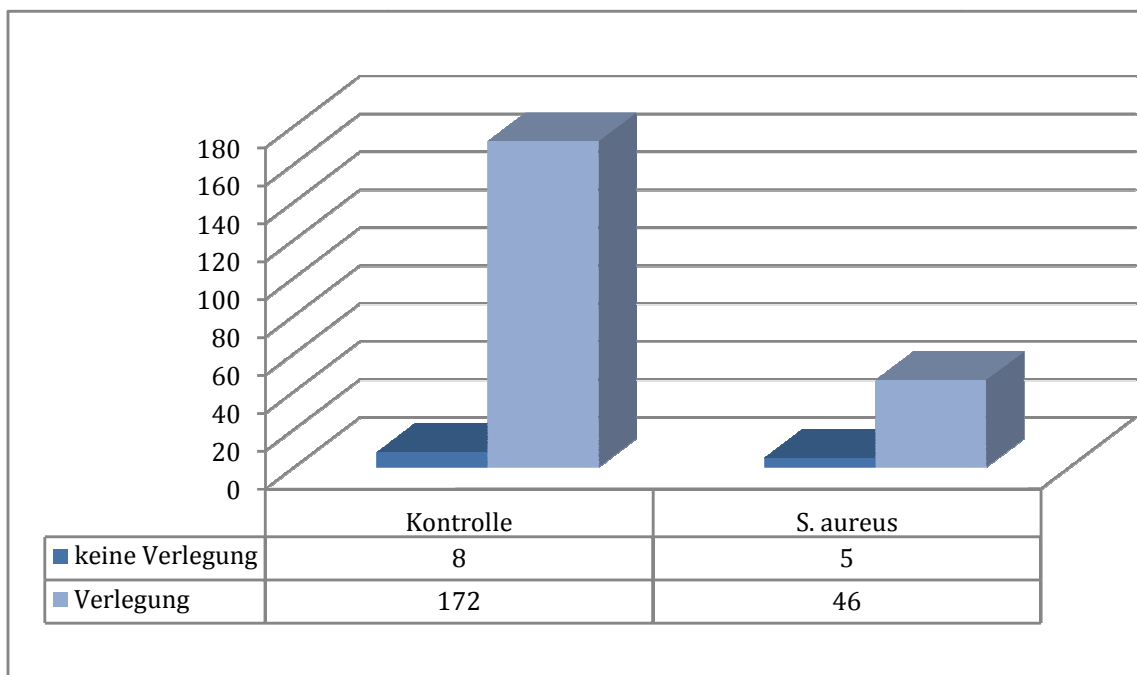


Abb. 31 Anzahl der Frühgeborenen mit einer durchgeführten Verlegung bzw. ohne eine durchgeführte Verlegung (y-Achse) innerhalb der Abteilung Neonatologie in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe

3.14 Beatmung

Bei diesem Parameter wurden die drei verschiedenen Arten der Beatmung bzw. Atemhilfe unabhängig voneinander analysiert. Die Dauer der Beatmung, sowie die Kombination aus den Beatmungsmöglichkeiten wurden in der Auswertung vernachlässigt.

3.14.1 Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)

Vancomycin- resistente Enterokokken

Mittels CPAP wurden insgesamt 177 Frühgeborene beatmet (dies entsprach einem Wert von ca. 87,62%), davon befanden sich 155 (87,57%) in der Kontrollgruppe und 22 (12,43%) in der VRE- Untersuchungsgruppe. 3 Patienten wurden aufgrund einer nicht dokumentierten CPAP- Therapie von der Auswertung ausgeschlossen.

Der Anteil der Beatmeten in der Kontrollgruppe selbst lag bei 87,08%, etwas höher lag der Wert für die VRE- Gruppe (91,67%).

Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer VRE- Kolonisation und einer CPAP- Beatmungstherapie ermittelt werden ($p = 0,5217$).

Beschreibung des Relativen Risiko für CPAP- Therapie	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(VRE/CPAP)/(VRE/kein CPAP)	$p = 0,5217$	1,55	0,39-6,21

Tab. 28 Beschreibung des Relativen Risiko und 95% KI sowie des p-Werts für eine Besiedlung mit VRE bei CPAP- Therapie, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. CPAP = continuous positive airway pressure

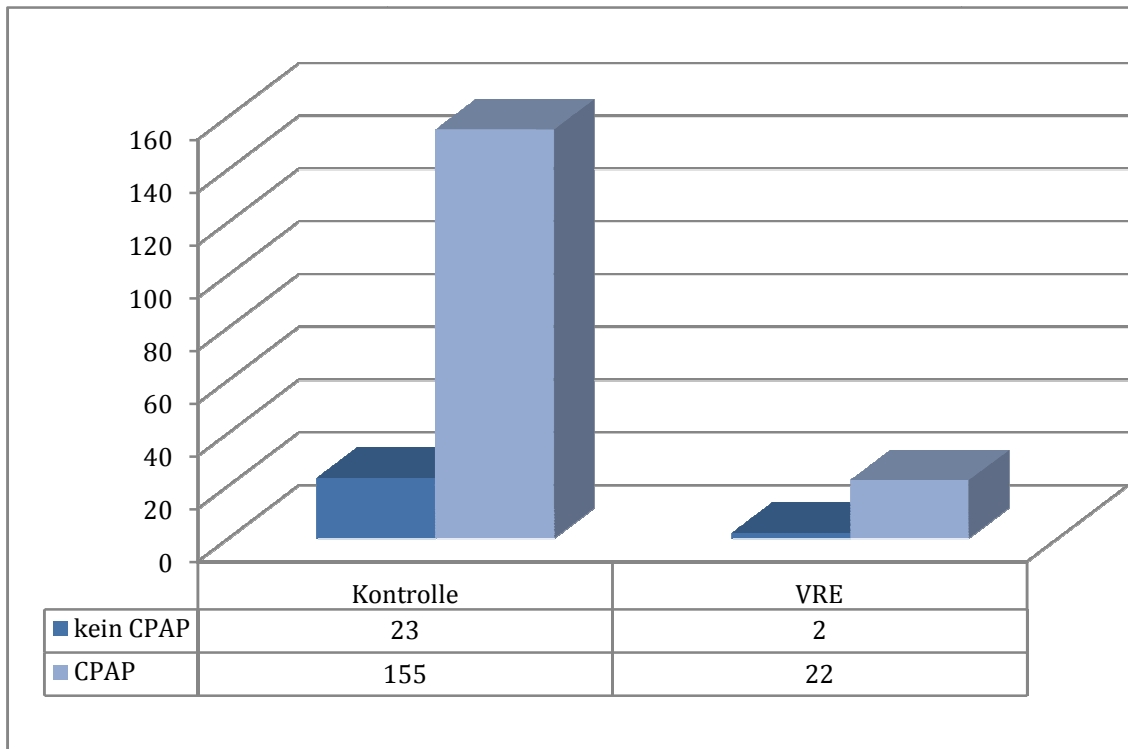


Abb. 32 Anzahl der CPAP- beatmeten bzw. nicht CPAP- beatmeten Frühgeborenen (y-Achse) in der VRE- und Kontrollpopulation. CPAP = continuous positive airway pressure

Staphylococcus aureus

Es wurden 231 vollständige Patientenakten ausgewertet. 88,74% der Gesamtpopulation erhielten eine CPAP- Beatmung. Die Verteilung war 155 Patienten der Kontrollgruppe und 50 in der *S. aureus*- Gruppe.

In der gesamten Kontrollgruppe wurden bei 155 (87,08%) von 178 Patienten eine CPAP- Atemhilfe eingesetzt. Etwas höher lag der Prozentsatz in der *S. aureus*- Gruppe (94.34%).

Ebenfalls konnte kein erhöhtes Risiko für eine *S. aureus*- Besiedlung im Rahmen einer CPAP- Atemhilfe nachgewiesen werden ($p = 0,1421$).

Beschreibung des Relativen Risiko für CPAP- Therapie	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
$(S.aureus/CPAP)/(S.aureus/kein CPAP)$	$p = 0,1421$	2,11	0,71-6,29

Tab. 29 Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für eine Besiedlung mit *S.aureus* und einer CPAP- Therapie, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. CPAP = continuous positive airway pressure

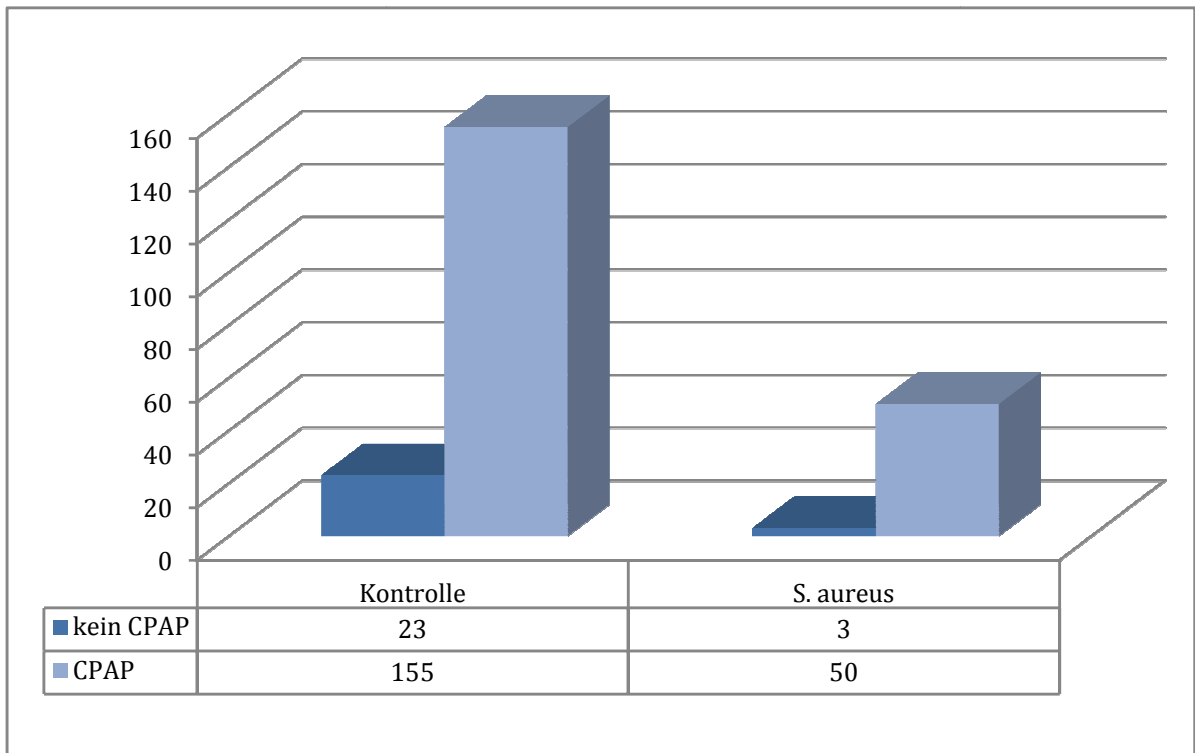


Abb. 33 Anzahl der CPAP beatmeten bzw. nicht CPAP beatmeten Frühgeborenen (y-Achse) in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe. CPAP = continous positive airway pressure

3.14.2 Maschinelle Beatmung

Vancomycin- resistente Enterokokken

Bei diesem Parameter konnten 201 Patientenakten ausgewertet werden.

81 Frühgeborene aus der Kontrollgruppe (40,30% der Gesamtpopulation) benötigten eine maschinelle Beatmung.

In der VRE- Gruppe hingegen wurden von insgesamt 24 Säuglingen 15 beatmet, das entsprach einem Anteil von 62,50% in der VRE- Gruppe.

Es war keine statistische Signifikanz zwischen einer maschinellen Beatmung und einer VRE- Kolonisation nachweisbar ($p = 0,1235$).

Beschreibung des Relativen Risiko für maschinelle Beatmung (MB)	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(VRE/MB)/(VRE/keine MB)	$p = 0,1235$	1,82	0,84-3,97

Tab. 30 Berechnung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für Besiedlung mit VRE bei maschineller Beatmung, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. MB = maschinelle Beatmung

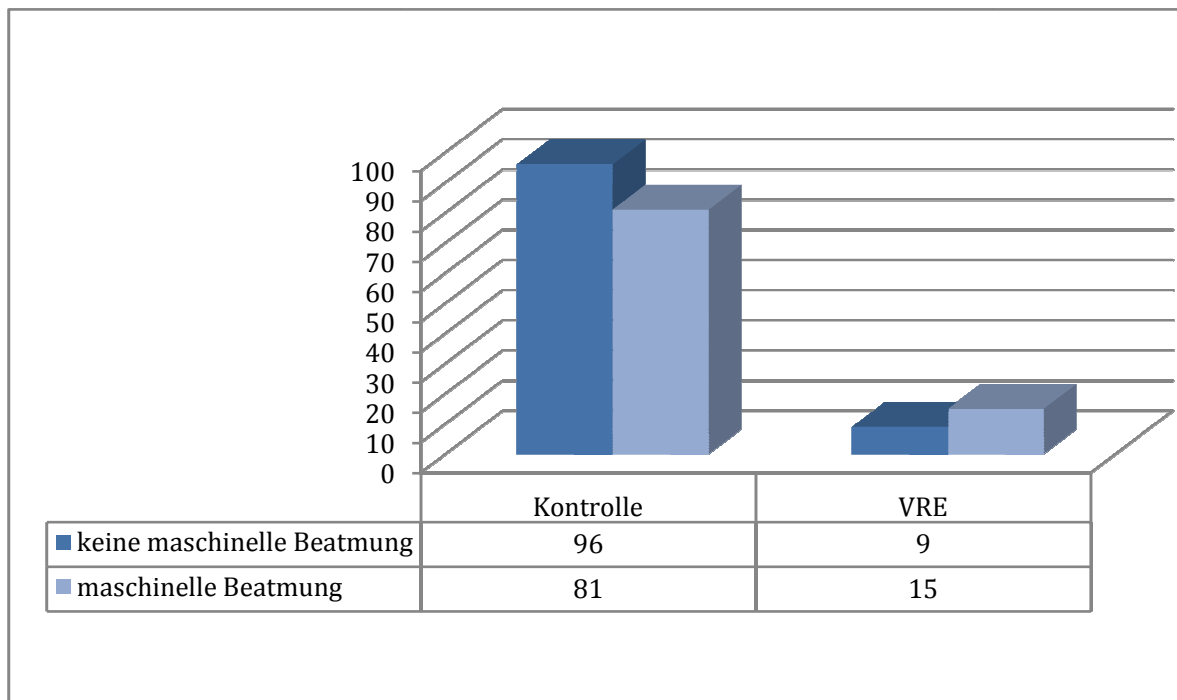


Abb. 34 Anzahl der maschinell bzw. nicht maschinell beatmeten Frühgeborenen (y-Achse) in der Kontroll- und VRE- Gruppe

Staphylococcus aureus

6 Patientenakten konnten in der Auswertung nicht berücksichtigt werden.

116 Patienten (50,43%) in der Gesamtpopulation wurden maschinell beatmet. 35 Frühgeborene zählten zur Studiengruppe *S. aureus* (15,22% der gesamten Studienpopulation).

In der gesamten *S. aureus*- Gruppe benötigten 66,04% eine maschinelle Atemhilfe, dagegen 45,76% in der gesamten Kontrollgruppe. Mit einem errechneten p- Wert von $p = 0,0096^*$ bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Besiedlung mit *S. aureus* und einer maschinellen Beatmung.

Beschreibung des Relativen Risiko für maschinelle Beatmung (MB)	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(<i>S.aureus</i> /MB)/(<i>S.aureus</i> /keine MB)	$p = 0,0096^*$	1,91	1,51-3,17

Tab. 31 Berechnung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für eine maschinelle Beatmung und einer Besiedlung mit *S. aureus*, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. MB = maschinelle Beatmung

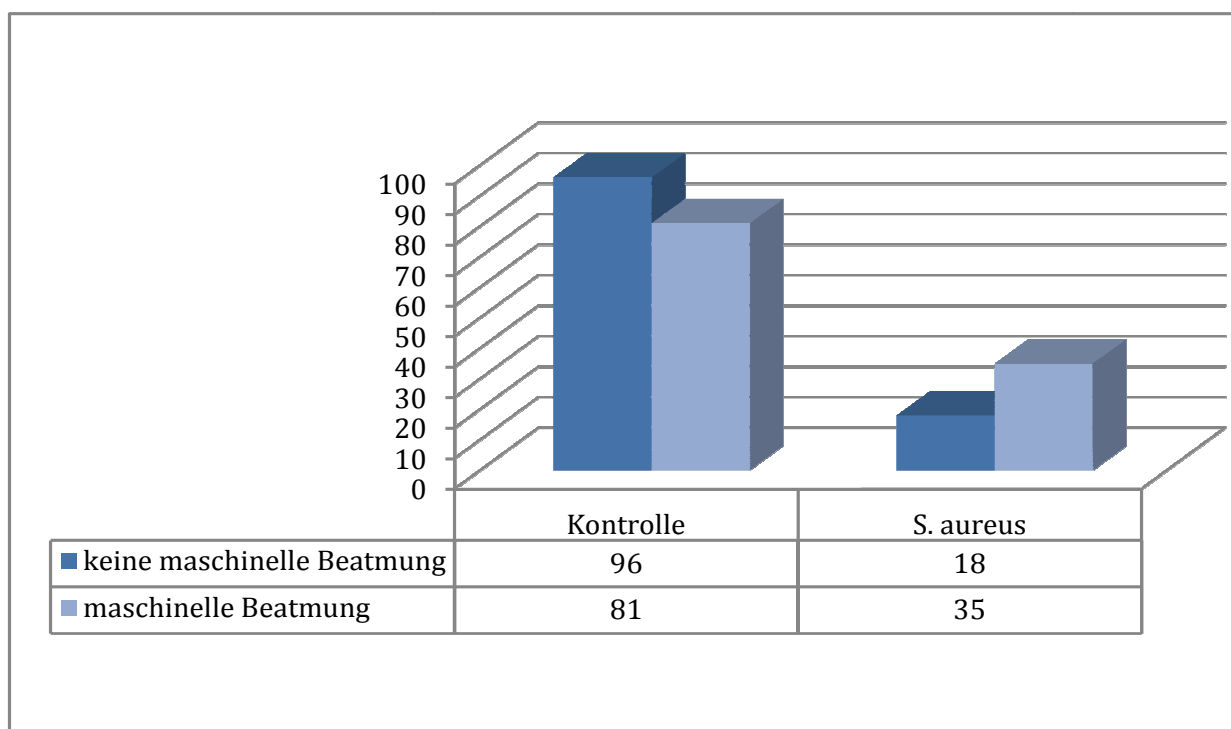


Abb. 35 Anzahl der maschinell bzw. nicht maschinell beatmeten Frühgeborenen (y-Achse) in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe.

3.14.3 Sauerstofftherapie mit O₂-Brille

Vancomycin- resistente Enterokokken

Zur Auswertung dieses untersuchten Faktors standen 199 Patienten zur Verfügung. Unterstützende Maßnahmen mittels einer Sauerstoffbrille benötigten in der Kontrollgruppe 102 Frühgeborene (51,26% der Gesamtpopulation) und in der VRE-Gruppe 6 Neonaten (3,02% der Gesamtpopulation).

Ein Zusammenhang zwischen einer O₂-Therapie und einer VRE-Kolonisation konnte mit einem p-Wert von $p = 0,0021^*$ bestätigt werden.

Beschreibung des Relativen Risiko für eine Therapie mit Sauerstoffbrille	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(VRE/O ₂)/(VRE/kein O ₂)	$p = 0,0021^*$	0,28	0,12-0,67

Tab. 32 Berechnung des Relativen Risiko und 95%KI, sowie des p-Werts für eine Kolonisation mit VRE und einer O₂ Therapie, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an

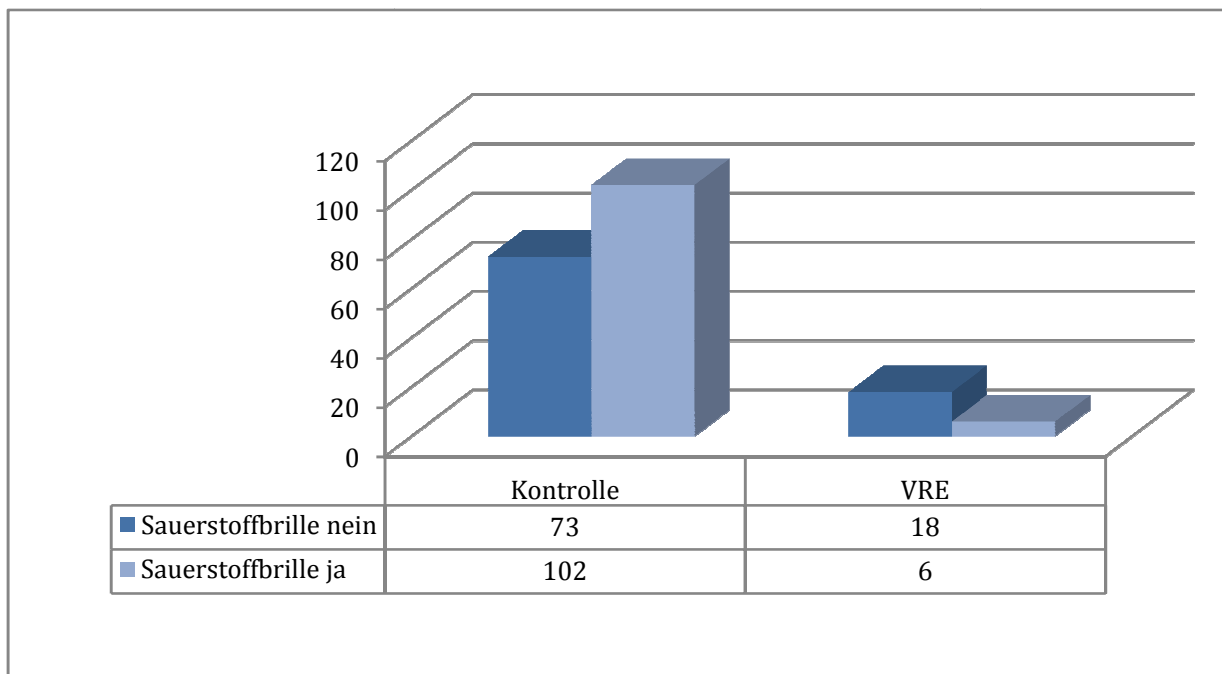


Abb. 36 Anzahl der mit O₂-Brille behandelten bzw. ohne O₂-Brille behandelten Frühgeborenen (y-Achse) in der Kontroll – und in der VRE- Gruppe

Staphylococcus aureus

Von den 236 Patienten konnten 228 Patientenakten für die Berechnung verwendet werden.

115 von 228 Frühgeborenen wurde bei der Atmung durch eine O₂- Brille unterstützt, davon befanden sich 102 Frühgeborene in der Kontrollgruppe und 13 in der Studiengruppe *S. aureus*.

Die O₂- Therapie wurde mit 88,70% vornehmlich in der Kontrollgruppe benötigt, dagegen war bei den mit *S. aureus* besiedelten Patienten in 11,30% der Fälle eine zusätzliche Therapie nötig.

Das Relative Risiko einer Kolonisation mit *S. aureus* ist bei Frühgeborenen, die eine Sauerstofftherapie erhalten haben, 68% niedriger als in der Kontrollgruppe.

Mit $p = 0,0001^*$ bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer O₂- Therapie und einer *S. aureus*- Besiedlung.

Beschreibung des Relativen Risiko für eine Therapie mit Sauerstoffbrille	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
$(S.aureus/O_2)/(S.aureus/keinO_2)$	$p = 0,0001^*$	0,32	0,18-0,56

Tab. 33 Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für eine *S. aureus*- Besiedlung und einer O₂ Therapie, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an

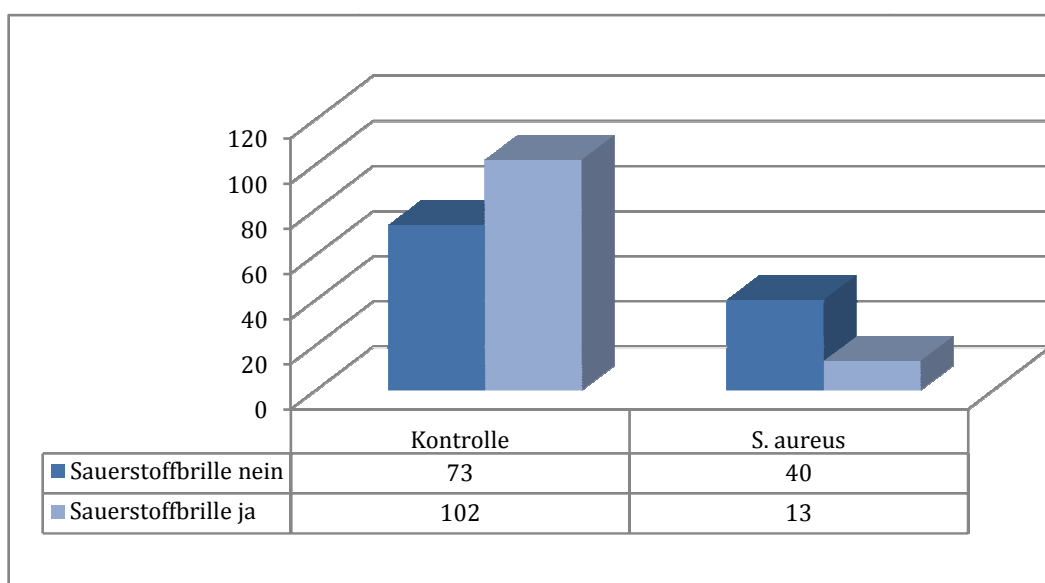


Abb. 37 Anzahl der mit O₂- Brille behandelten bzw. ohne O₂- Brille behandelten Frühgeborenen (y-Achse) in der Kontroll- und *S. aureus*- Population

3.15 Zentraler Venenkatheter (ZVK)

Es wurde die Anlage eines Zentralen Venenkatheters dokumentiert und zur Auswertung verwendet. Die Liegedauer wurde dabei nicht berücksichtigt.

Vancomycin- resistente Enterokokken

203 Frühgeborene der Gesamtpopulation konnten in der Auswertung berücksichtigt werden. 24,63% (50 Patienten) der gesamten Studienpopulation wurde ein ZVK gelegt, 42 befanden sich in der Kontrollgruppe und 8 in der VRE- Gruppe.

Es bestand keine Signifikanz für eine Kolonisation mit VRE und einer ZVK- Anlage ($p = 0,2920$).

Beschreibung des Relativen Risiko für eine ZVK-Anlage	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(VRE/ZVK)/(VRE/kein ZVK)	$p = 0,2920$	1,53	0,69-3,36

Tab. 34 Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für eine VRE- Besiedlung und eine ZVK- Anlage, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. ZVK = zentralvenöser Katheter

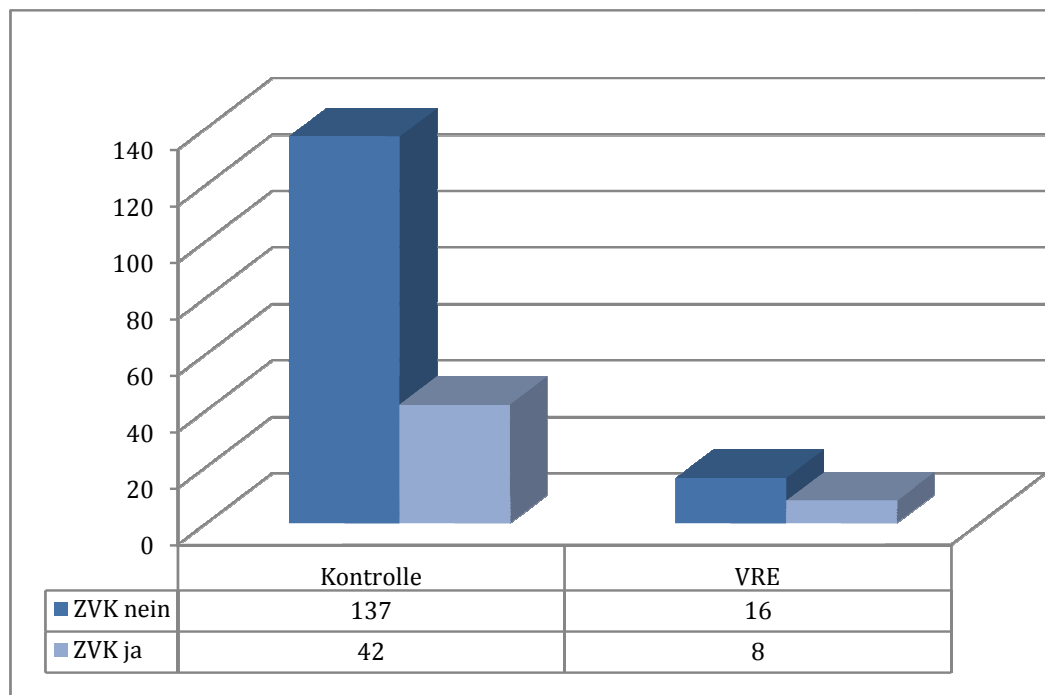


Abb. 38 Anzahl der Frühgeborenen mit einer ZVK Anlage bzw. ohne ZVK- Anlage (y-Achse) in der Kontroll- und VRE- Studiengruppe. ZVK = zentralvenöser Katheter

Staphylococcus aureus

Drei Akten mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden, sodass 233 Patienten im Hinblick auf das *S. aureus*- Risiko bei einer ZVK- Anlage untersucht werden konnten.

In 27,04% der Gesamtpopulation wurde ein zentralvenöser Katheter angelegt.

Von 63 Patienten, die einen ZVK benötigten, stammten 42 (66,67%) aus der Kontrollgruppe und 21 (33,33%) aus der *S. aureus*- Gruppe.

Nach $p = 0,0253^*$ bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer *S. aureus*- Besiedlung und einer ZVK- Anlage.

Beschreibung des Relativen Risiko für eine ZVK- Anlage	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
<i>(S.aureus/ZVK)/(S.aureus/kein ZVK)</i>	$p = 0,0253^*$	1,72	1,08-2,73

Tab. 35 Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für eine *S. aureus*- Kolonisation und einer ZVK- Anlage, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. ZVK = zentralvenöser Katheter

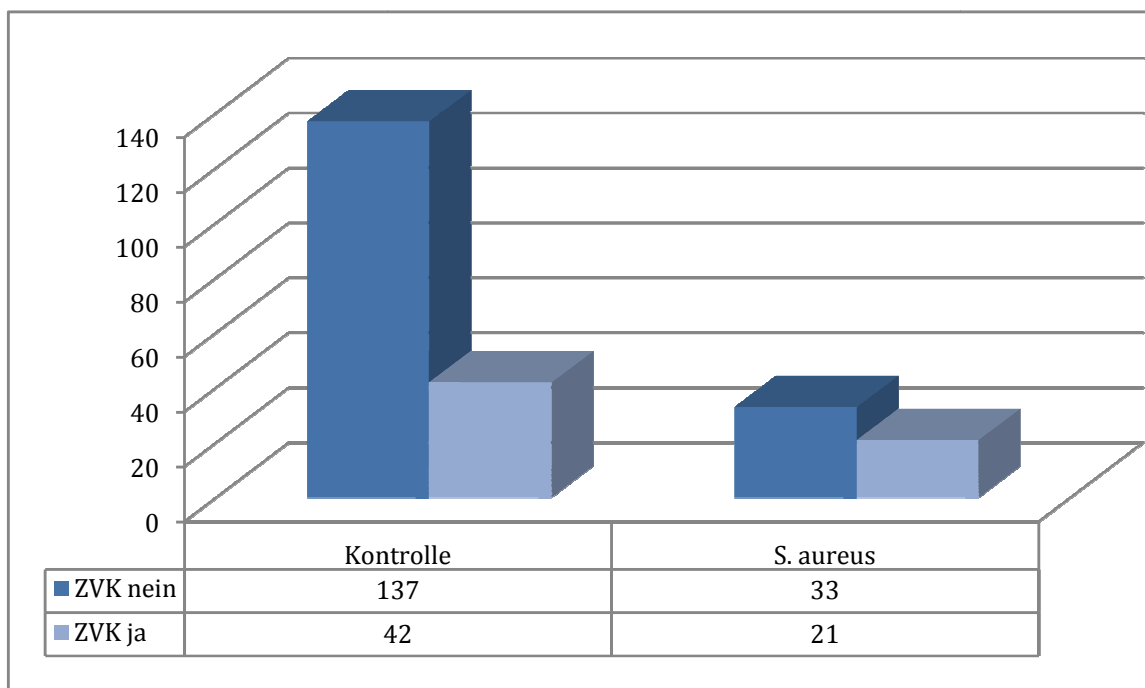


Abb. 39 Anzahl der Frühgeborenen mit einer ZVK- Anlage bzw. ohne ZVK- Anlage (y-Achse) in der Kontroll- und *S. aureus*- Studienpopulation; ZVK = zentralvenöser Katheter

3.16 Periphervenöser Venenkatheter (PVK)

Ebenfalls wurde bei der Berechnung der Signifikanz für das Auftreten von Vancomycin-resistenten Enterokokken und einem periphervenösen Zugang, nur die Anlage selbst zur Auswertung verwendet und die Liegedauer verworfen.

Vancomycin-resistente Enterokokken

9 Patientenakten mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden. 184 der 196 Frühgeborenen wurde während ihres Aufenthaltes ein periphervenöser Venenkatheter gelegt, 161 Patienten der Kontrollgruppe und 23 der VRE- Gruppe. 87,50% der PVK- Träger stammten aus der Kontrollpopulation und 12,50% aus der VRE - Gruppe.

Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer PVK-Anlage und einer VRE- Kolonisation ($p = 0,6697$)

Beschreibung des Relativen Risiko für eine PVK- Anlage	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(VRE/PVK)/(VRE/kein PVK)	$p = 0,6697$	1,50	0,22-10,18

Tab. 36 Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für einen PVK und einer VRE- Besiedlung, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. PVK = periphervenöser Katheter

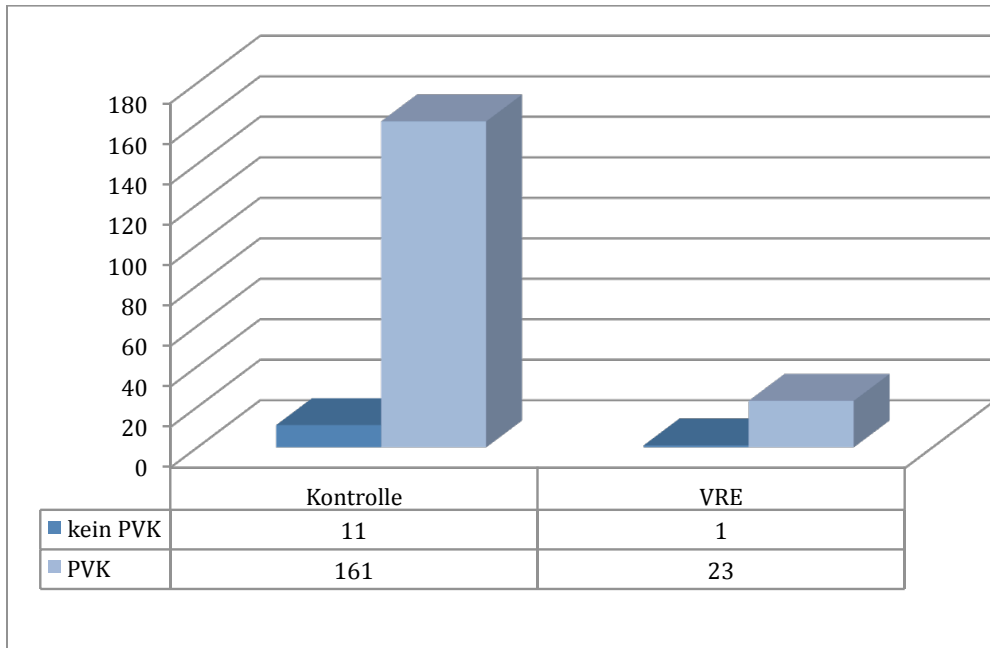


Abb. 40 Anzahl der Frühgeborenen mit einem peripheren Venenkatheter bzw. ohne peripheren Venenkatheter (y-Achse) in der Kontroll- und VRE- Gruppe; PVK = periphervenöser Katheter

Staphylococcus aureus

10 Patientenakten mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden.

91,59% (207 Patienten) der 226 Patienten wurde während ihrer stationären Versorgung ein periphervenöser Zugang gelegt, 161 (77,78%) Frühgeborene befanden sich in der Kontrollgruppe und 46 (22,22%) in der *S. aureus*-Studiengruppe.

Mit $p = 0,0518$ bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer PVK- Anlage und einer Kolonisation mit *S. aureus*.

Beschreibung des Relativen Risiko für eine PVK- Anlage	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
<i>(S.aureus/PVK)/(S.aureus/kein PVK)</i>	$p = 0,0518$	0,52	0,29-0,95

Tab. 37 Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p- Werts für eine *S. aureus*-Besiedlung und einem periphervenösen Katheter, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. PVK = periphervenöser Katheter

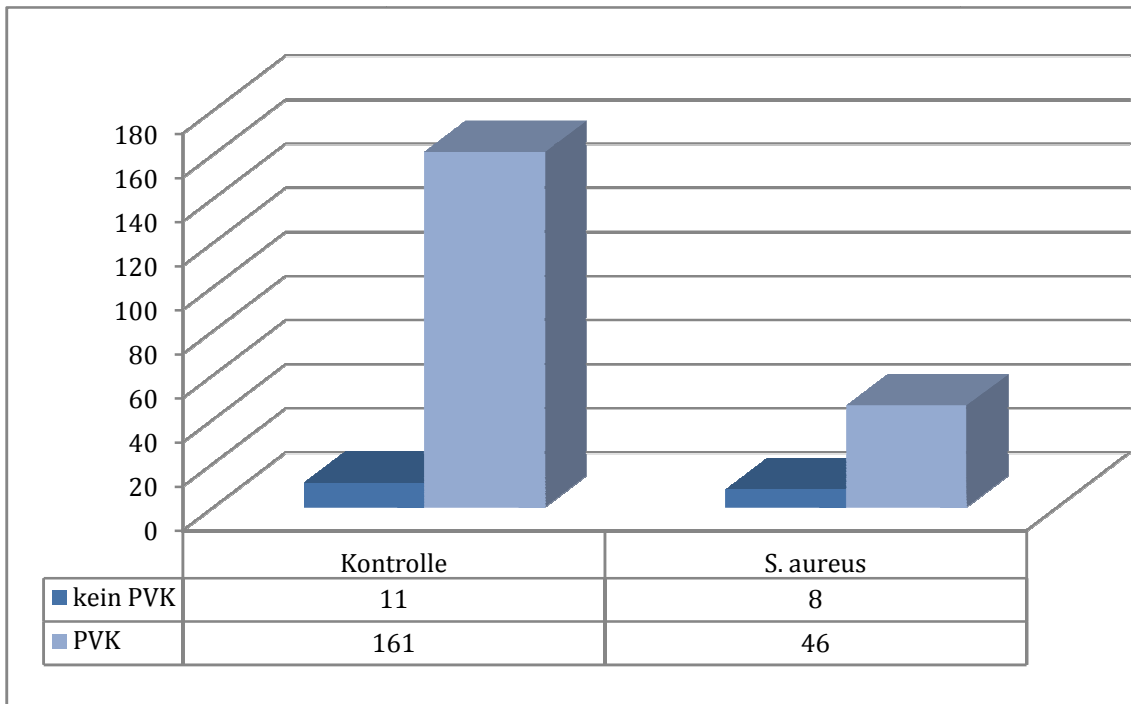


Abb. 41 Anzahl der Frühgeborenen mit einem peripheren Venenkatheter bzw. ohne peripheren Venenkatheter (y-Achse) in der Kontroll- und *S. aureus*- Studienpopulation. PVK = periphervenöser Katheter

3.17 Nierenkatheter

Vancomycin- resistente Enterokokken

In nur zwei Fällen wurde ein Nierenkatheter benötigt. Die Dauer der Liegedauer wurde nicht für die Auswertung verwendet.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Anlage eines Nierenkatheters und einer VRE- Besiedlung konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,6038$), zudem erhielt man keine aussagekräftigen Werte für das Relative Risiko und die zugehörigen 95%KI.

Beschreibung des Relativen Risiko Für einen Nierenkatheter (NK)	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(VRE/NK)/(VRE/kein NK)	$p = 0,6038$	0	0-0

Tab. 38 Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für einen Nierenkatheter und eine Besiedlung mit VRE, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. NK = Nierenkatheter

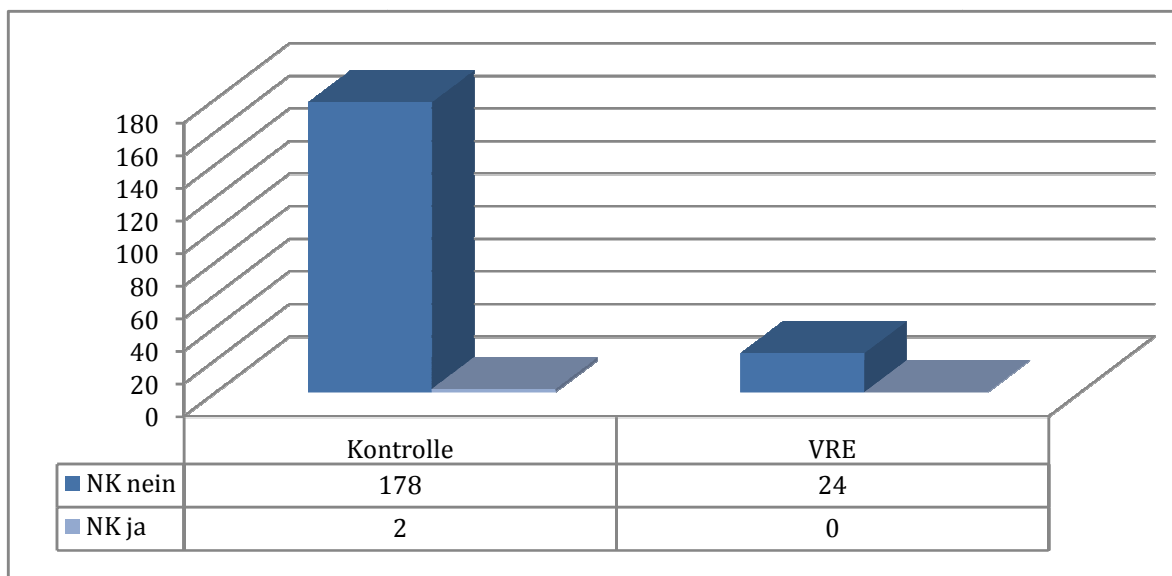


Abb. 42 Anzahl der Frühgeborenen mit Anlage eines Nierenkatheters bzw. ohne Anlage eines Nierenkatheters (y-Achse) in der Kontroll- und VRE- Studiengruppe. NK = Nierenkatheter

Staphylococcus aureus

234 Patientenakten konnten zur Auswertung verwendet werden.

Bei nur 5 Patienten (2,14%) von 234 wurden Nierenkatheter gelegt, davon waren 2 in der Kontroll- und 3 in der Studiengruppe.

98,89% Patienten der Kontrollpopulation und 94,44% der mit *S. aureus* besiedelten Patienten benötigten keinen Nierenkatheter.

Es bestand mit $p = 0,0736$ kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem Nierenkatheter und einer *S. aureus*-Besiedlung.

Beschreibung des Relativen Risiko für einen Nierenkatheteranlage (NK)	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
<i>(S.aureus/NK)/(S.aureus/kein NK)</i>	$p = 0,0736$	2,69	1,27-5,73

Tab. 39 Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für einen Nierenkatheter und eine *S. aureus*- Besiedlung, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. NK = Nierenkatheter

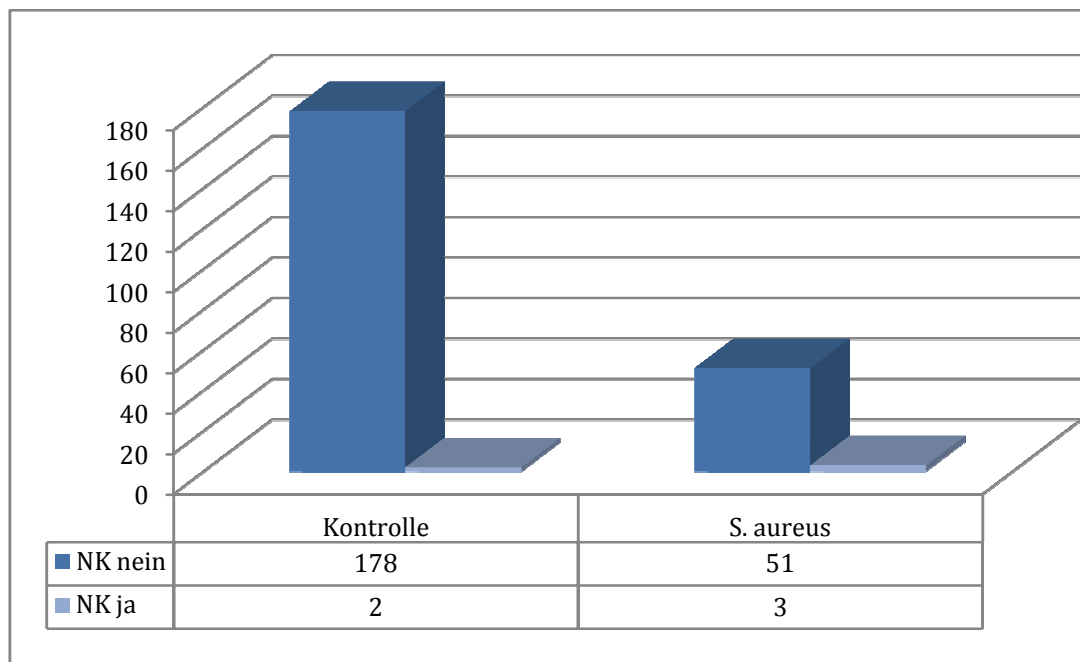


Abb. 43 Anzahl der Frühgeborenen mit Anlage eines Nierenkatheters bzw. ohne Anlage eines Nierenkatheters (y-Achse) in der Kontroll- und *S. aureus*- Studiengruppe. NK = Nierenkatheter

3.18 Harnblasenkatheter

Vancomycin- resistente Enterokokken

5 Patienten (2,45% der Gesamtpopulation) hatten während ihrer stationären Behandlung auf der Neonatologie einen Harnblasenkatheter. Davon befanden sich 4 Patienten in der Kontrollgruppe und 1 Patient in der VRE- Gruppe.

Die Liegedauer in Tagen wurde für die Berechnung des Risikos für die VRE-Besiedlung bei einer Harnblasenkatheter- Anlage nicht verwendet.

Der errechnete p- Wert von $p = 0,5628$ sprach gegen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer Anlage eines Blasenkateters und einer VRE-Besiedlung.

Beschreibung des Relativen Risiko für eine Blasenkatheteranlage (BK)	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(VRE/BK)/(VRE/kein BK)	$p = 0,5628$	1,73	0,29-10,41

Tab. 40 Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für einen Blasenkatheter und einer VRE- Besiedlung, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. BK = Blasenkatheter

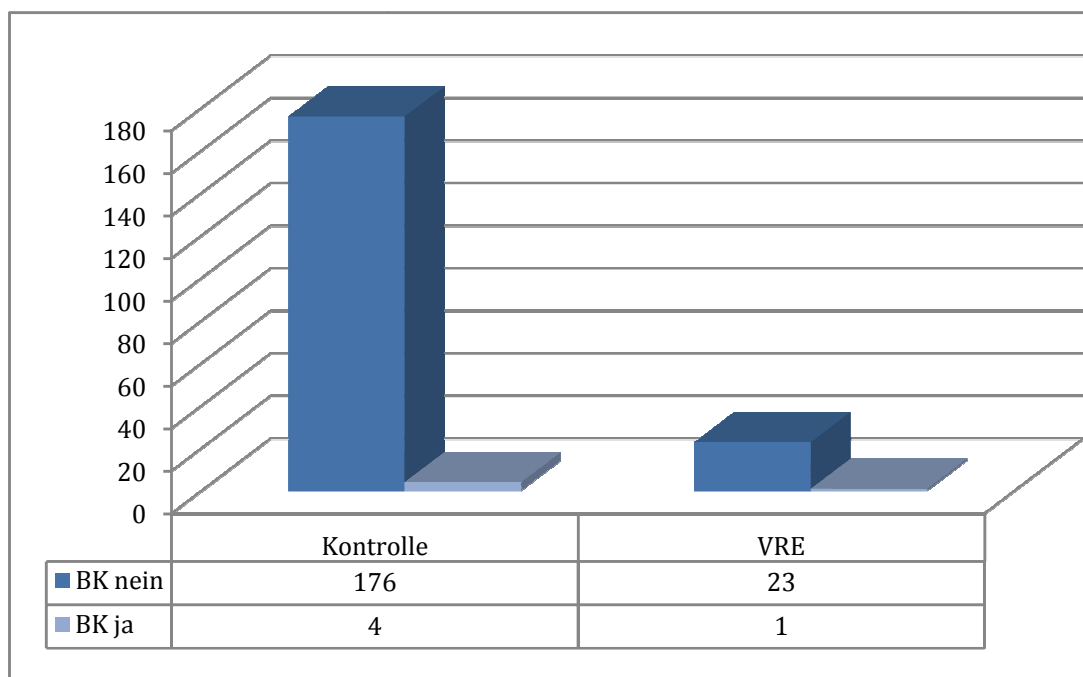


Abb. 44 Anzahl der Frühgeborenen mit Anlage eines Blasenkateters bzw. ohne Anlage eines Blasenkateters (y-Achse) in der Kontroll- und VRE- Population. BK = Blasenkatheter

Staphylococcus aureus

234 Patienten konnten aufgrund vollständiger Datenlage untersucht und für die Auswertung verwendet werden.

96,58% der Patienten wurde während ihrer stationären Versorgung kein Blasenkatheter gelegt, nur 8 Patienten (3,42%) wurden mit einem Katheter versorgt, 4 Frühgeborene aus der *S. aureus*- Gruppe und 4 Säuglinge aus der Kontrollgruppe.

Es wurde keine statistische Signifikanz zwischen einer *S. aureus*- Besiedlung und der Anlage eines Blasenkatheters errechnet ($p = 0,0659$).

Beschreibung des Relativen Risiko für eine Blasenkatheteranlage(BK)	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
<i>(S.aureus/BK)/(S.aureus/kein BK)</i>	$p = 0,0659$	2,26	1,08-4,71

Tab. 41 Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p- Werts für eine Blasenkatheteranlage und einer *S. aureus*- Kolonisation, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. BK = Blasenkatheter

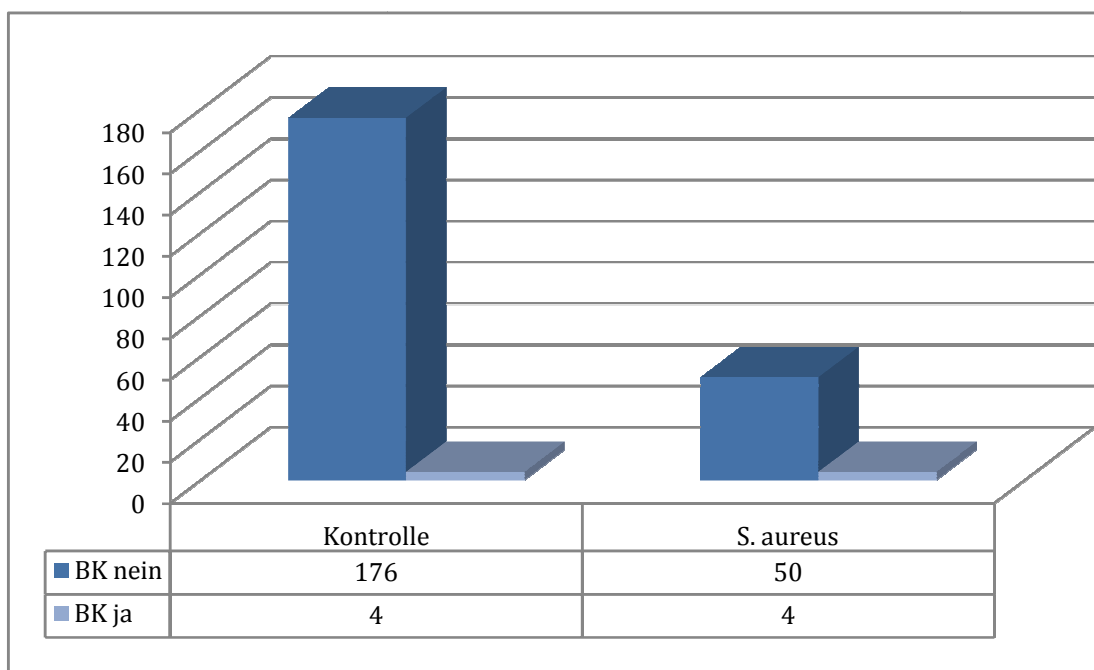


Abb. 45 Anzahl der Frühgeborenen mit Anlage eines Blasenkatheters bzw. ohne Anlage eines Blasenkatheters (y-Achse) in der Kontroll- und *S. aureus*- Population. BK = Blasenkatheter

3.19 Thoraxdrainage

Vancomycin- resistente Enterokokken

Drei Patienten von der Auswertung ausgeschlossen werden. Die Liegedauer wurde nicht gewertet.

In jeder Untersuchungsgruppe hatten drei Frühgeborene eine Thoraxdrainage. Insgesamt wurden 97,03% ohne Drainage versorgt.

Mit einem p- Wert von $p = 0,0034^*$ bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Anlage einer Thoraxdrainage und einer VRE-Besiedlung.

Beschreibung des Relativen Risiko für eine Thoraxdrainageanlage (TD)	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(VRE/TD)/(VRE/keine TD)	$p = 0,0034^*$	4,67	1,90-11,44

Tab. 42 Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für die Anlage einer Thoraxdrainage und einer Kolonisation mit VRE, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. TD = Thoraxdrainage

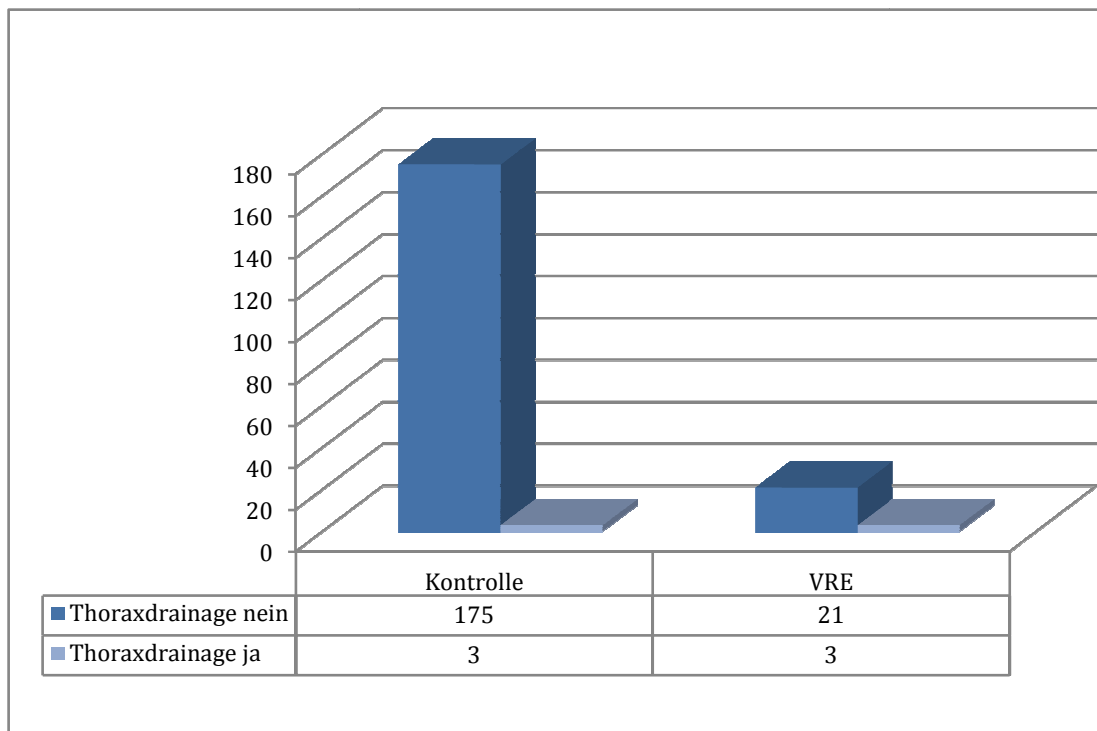


Abb. 46 Anzahl der Frühgeborenen mit Anlage einer Thoraxdrainage bzw. ohne Thoraxdrainage (y-Achse) in der Kontroll- und VRE- Population

Staphylococcus aureus

Es wurde nur die Anlage einer Thoraxdrainage vermerkt und die Verweildauer in Tagen in der Auswertung vernachlässigt.

Bei 8 (3,45%) der 232 Frühgeborenen wurde eine Thoraxdrainage benötigt, drei der Neonaten befanden sich in der Kontrollgruppe und 5 in der *S. aureus*- Gruppe.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,0075^*$) bestand für eine *S. aureus*-Kolonisation und der Anlage einer Thoraxdrainage.

Beschreibung des Relativen Risiko für eine Thoraxdrainageanlage	p- Wert	Relatives Risiko RR	95%KI
(<i>S.aureus</i> /TD)/(<i>S.aureus</i> /keine TD)	$p = 0,0075^*$	2,86	1,58-5,16

Tab. 43 Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p- Werts für eine Thoraxdrainage und einer Besiedlung mit *S. aureus*, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an. TD = Thoraxdrainage

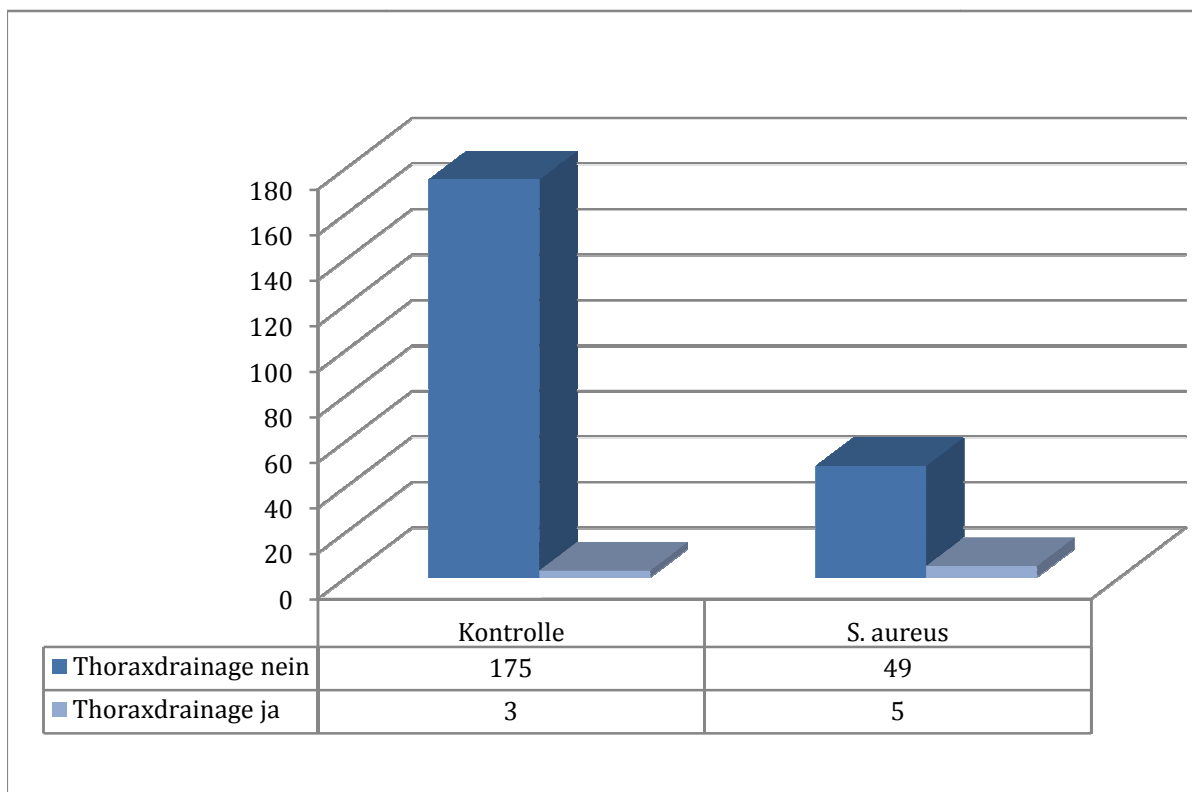


Abb. 47 Anzahl der Frühgeborenen mit Anlage einer Thoraxdrainage bzw. ohne Thoraxdrainage (y-Achse) in der Kontroll- und *S. aureus*- Population

3.20 Magensonde

Vancomycin- resistente Enterokokken

Bei der Auswertung der Anlage einer Magensonde, musste auf 14 Werte verzichtet werden. Es wurden die Anlage und die Liegedauer gewertet.

Beim Mittelwert bestand ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen. Er lag für die Kontrollgruppe bei 34 ± 28 Tagen (95%KI 29-38) und in der VRE- Gruppe bei 46 ± 29 Tagen (95%KI 33-58).

Es bestand ein eindeutig statistischer Zusammenhang zwischen der Anlage einer Magensonde und der Besiedlung mit VRE ($p = 0,0346^*$).

	Patienten	Mittelwert und Standardabweichung Liegedauer Magensonde in Tagen	Median	95%KI
Kontrolle	167	34 ± 28	26	29 - 38
VRE	24	46 ± 29	43	33 - 58

Tab. 44 Mittelwert und Standardabweichung der Liegedauer der Magensonde in Tagen, Median sowie 95%KI der Kontroll- und der VRE- Gruppe

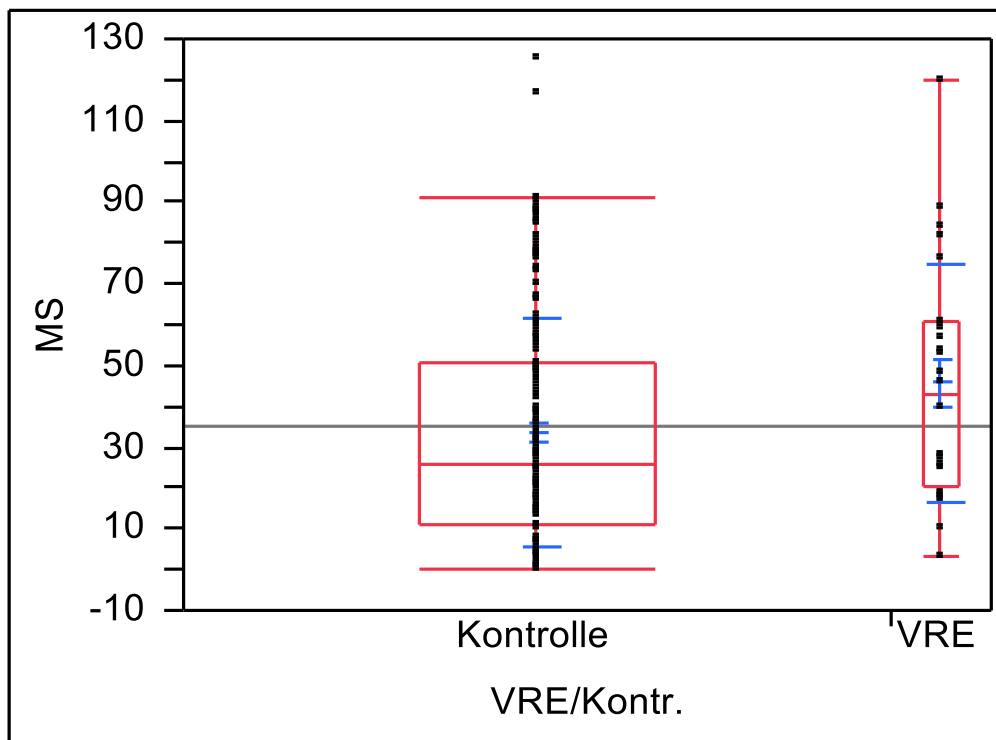


Abb. 48 Häufigkeitsverteilung der Liegedauer der Magensonde in Tagen in der Kontroll- und VRE-Gruppe. MS= Magensonde

Staphylococcus aureus

Bezüglich der Abhängigkeit einer Magensonde und einer *S. aureus*-Kolonisation konnten 220 Patientenakten ausgewertet werden.

Die Mittelwerte unterschieden sich ebenfalls deutlich, so lag er in der Kontrollgruppe bei 34 ± 28 Tagen (95%KI 29 - 38) und in der *S. aureus*-Gruppe bei 50 ± 37 Tagen (95%KI 40 - 60). Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anlage einer Magensonde und einer *S. aureus*-Besiedlung ermittelt werden ($p = 0,0044^*$).

	Patienten	Mittelwert und Standardabweichung Liegedauer Magensonde in Tagen	Median	95%KI
Kontrolle	167	34 ± 28	26	29 - 38
<i>S. aureus</i>	53	50 ± 37	45	40 - 60

Tab. 45 Mittelwert und Standardabweichung der Liegedauer der Magensonde in Tagen, Median sowie 95%KI der Kontroll- und der *S. aureus*- Gruppe

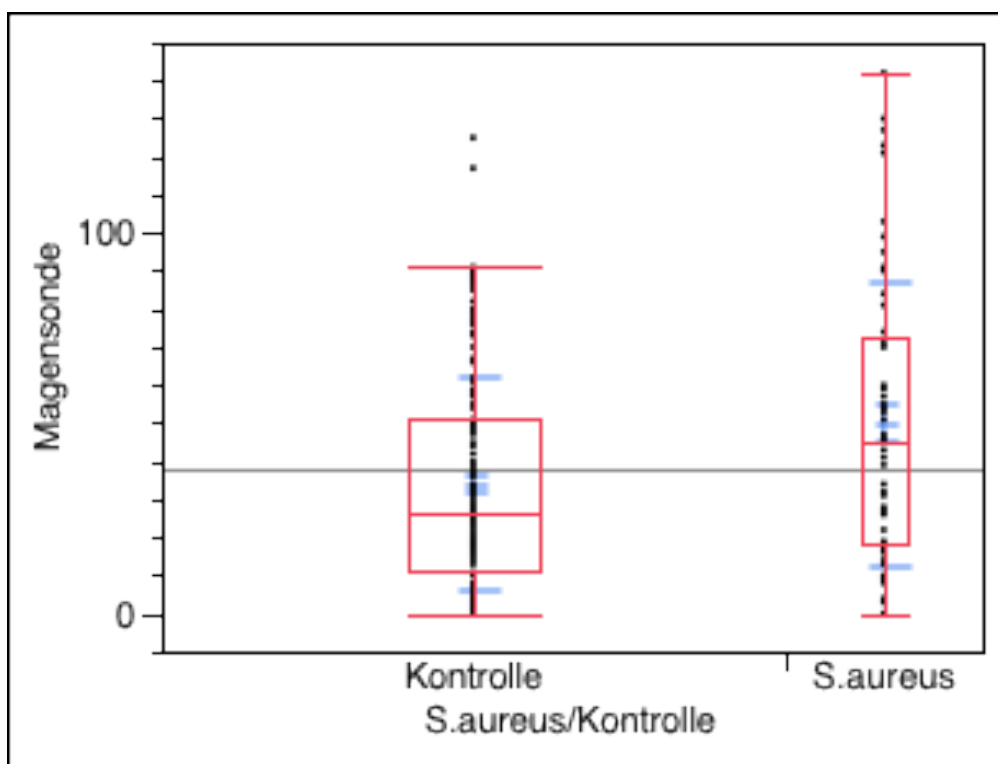


Abb. 49 Häufigkeitsverteilung der Liegedauer der Magensonde in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe

Untersuchte Parameter	p-Wert	Relatives Risiko/ Mittelw. mit Stdabw.	Median	95%KI
Konsile VRE	p = 0,7061	0,80		0,26 - 2,46
Konsile <i>S. aureus</i>	p = 0,5935	1,27		0,51 – 3,18
Operationen VRE	p = 0,5665	1,31		0,53 – 3,24
Operationen <i>S. aureus</i>	p = 0,0598	1,63		1,00 – 2,66
Antibiotikatherapie Kind VRE	p = 0,8225	1,10		0,48 – 2,51
Antibiotikatherapie Kind <i>S. aureus</i>	p = 0,1936	1,45		0,81 – 2,57
Antibiotikatherapie in Tagen VRE	p = 0,9721	7 ± 11	3,5	2 - 12
Antibiotikatherapie in Tagen <i>S. aureus</i>	p = 0,0468*	10 ± 14	5,0	6 - 14
Antibiotikatherapie Mutter VRE	p = 0,0002*	3,79		1,82 – 7,90
Antibiotikatherapie Mutter <i>S. aureus</i>	p = 0,0009*	2,17		1,39 – 3,39
Verlegung auswärtige Klinik VRE	p = 0,8473	1,12		0,36 – 3,46
Verlegung auswärtige Klinik <i>S. aureus</i>	p = 0,2128	0,53		0,18 – 1,56
Neonatologie VRE	p = 0,0051*	68 ± 36	61,5	53 - 83
Neonatologie <i>S. aureus</i>	p = 0,0016*	69 ± 44	59,0	57 - 81
Verlegung innerhalb Abteilung Neonatologie VRE	p = 0,0168*	0,31		0,13 – 0,77
Verlegung innerhalb Abteilung Neonatologie <i>S. aureus</i>	p = 0,1642	0,57		0,28 – 1,18
CPAP VRE	p = 0,5217	1,55		0,39 – 6,21

CPAP <i>S. aureus</i>	p = 0,1421	2,11		0,71 – 6,29
Maschinelle Beatmung VRE	p = 0,1235	1,82		0,84 – 3,97
Maschinelle Beatmung <i>S. aureus</i>	p = 0,0096*	1,91		1,51 – 3,17
O ₂ -Therapie VRE	p = 0,0021*	0,28		0,12 – 0,67
O ₂ -Therapie <i>S. aureus</i>	p = 0,0001*	0,32		0,18 – 0,56
ZVK VRE	p = 0,2920	1,53		0,69 – 3,36
ZVK <i>S. aureus</i>	p = 0,0253*	1,72		1,08 – 2,73
PVK VRE	p = 0,6697	1,50		0,22 – 10,18
PVK <i>S. aureus</i>	p = 0,0518	0,52		0,29 – 0,95
Nierenkatheter VRE	p = 0,6038	0		0-0
Nierenkatheter <i>S.aureus</i>	p = 0,0736	2,69		1,27 – 5,73
Blasenkatheeter VRE	p = 0,5628	1,73		0,29 – 10,41
Blasenkatheeter <i>S. aureus</i>	p = 0,0659	2,26		1,08 – 4,71
Thoraxdrainage VRE	p = 0,0034*	4,67		1,90 – 11,44
Thoraxdrainage <i>S. aureus</i>	p = 0,0075*	2,86		1,58 – 5,16
Magensonde VRE	p = 0,0346*	46 ± 29	43,0	33 - 58
Magensonde <i>S. aureus</i>	p= 0,0044*	50 ± 37	45,0	40 - 60

Tab. 46 Zusammenfassend untersuchte Parameter in der VRE und *S.aureus* Gruppe mit p-Werten, Relativem Risiko, Mittelwert und Standard-Abweichung, Median sowie 95%KI, mit * markierte Werte geben signifikante Werte an; Mittelw. = Mittelwert, Stdabw. = Standardabweichung

4. Diskussion

Das Auftreten von multiresistenten Erregern, wie Vancomycin- resistente Enterokokken (VRE) und *Staphylococcus aureus*, nimmt laut dem European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARRS) immer mehr zu. [Abb. 2 und Abb.5]

Auch in der Neonatologie werden diese Antibiotika- resistenten Bakterien zu einem wachsenden Problem. Infektionen mit diesen Erregern können bei Frühgeborenen lebensbedrohlich werden und aufgrund der Multiresistenz zu komplizierten Krankheitsverläufen führen. Die damit verbundenen, steigenden Kosten des Klinikaufenthaltes, zum einen durch eine erhöhte stationäre Verweildauer, zum anderen durch die im Verlauf mögliche Notwendigkeit operativer Interventionen, stellen daneben auch ein wachsendes ökonomisches Problem dar.

4.1 Untersuchung der demographischen Daten

In der Studie wurden die Besiedlungen von *S. aureus* und Vancomycin- resistenten Enterokokken bei einem bestimmten Geschlecht untersucht. Nach der Auswertung waren jedoch keine Zusammenhänge zwischen Geschlecht und Häufigkeit einer Kolonisation erkennbar, vermutlich da beide Geschlechter über die gleiche Immunanlage verfügen und in der Pflege keine Unterschiede in der Versorgung gemacht werden.

Ein geringes Geburtsgewicht schien in Studien von Hufnagel et al. [22] und Graham et al. [93] prädisponierend für eine Kolonisation mit den untersuchten Erregern zu sein. Dies lässt vermuten, dass bei einem geringen Geburtsgewicht von einer verminderten Immunlage ausgegangen werden kann und somit ein erhöhtes Risiko für eine Besiedlung mit den multiresistenten Erregern besteht. Die folgende Studie konnte die Studienlage jedoch nicht bestätigen. Es stellt sich die Frage, warum die Annahme von Hufnagel et al. [22] und Graham et al. [93] nicht bestätigt werden konnte. Vermutlich wurde im Umgang mit Frühgeborenen auf den neonatologischen Stationen auf gute Händehygiene seitens des medizinischen Personals geachtet. Zudem wurden Frühgeborene bei erhöhten Entzündungswerten der Mutter post partum prophylaktisch mit Antibiotika behandelt. Die antibiotische Abdeckung

könnte eventuell zu einer Verhinderung der VRE- und *S. aureus*- Besiedlung bzw. Ausbreitung geführt haben.

Eine weitere Verzerrung der Aussage könnte durch eine unterbliebene Aufteilung des Parameters Geburtsgewicht entstanden sein, da keine genauere Betrachtung und Einteilung von Minderheiten/ extrem untergewichtigen Frühgeborenen erfolgte und dadurch Risikogruppen für eine Kolonisation durch die Mehrzahl „verdeckt“ wurde. Ebenso schien in der vorliegenden Studie das Gestationsalter der Frühgeborenen nicht entscheidend für eine Kolonisation mit einem der multiresistenten Erreger. Diese Aussage erscheint abermals widersprüchlich in Anbetracht des folglich reduzierten Geburtsgewichtes (durch die Frühgeburtlichkeit) und somit erhöhten Risikos für eine Kolonisation. Um eine konkrete Aussage über das Risiko bei geringem Geburtsgewicht beziehungsweise Gestationsalter und einer Kolonisation und Infektion treffen zu können, sollten die untersuchten Parameter genauer betrachtet und stratifiziert werden, um so mögliche Risikogruppen identifizieren zu können.

4.2 Untersuchung der Risikofaktoren

In der vorliegenden Studie wurden folgende Parameter für die Kolonisation mit multiresistenten Erregern untersucht, die bereits in diversen vorhergehenden Studien [22], [24], [36], [92], [93], [94], [95] potentielle Risikofaktoren für eine Besiedlung darstellten.

4.2.1 Geburtsmodus

Da Vancomycin- resistente Enterokokken häufig im Gastrointestinaltrakt sowie in geringer Anzahl im Genitaltrakt und in der Mundhöhle nachgewiesen werden, besteht die Annahme einer Kolonisation der Frühgeborenen bei vaginaler Entbindung. In der durchgeführten Studie zeigte sich kein erhöhtes Risiko durch einen bestimmten Geburtsmodus mit VRE oder *S. aureus* besiedelt zu sein.

Im Falle des Geburtsmodus waren Frühgeborene, die per Sectio cesarea entbunden wurden, nach Studien von Orrhage et al. [2], Schwiertz et al. [59], Fanaro et al. [60] einem höheren Risiko für eine Kolonisation durch pathogene Erreger ausgesetzt.

Bezüglich der *S. aureus*- Auswertung ergab sich ein nicht signifikant erhöhtes Risiko, da Hauptbesiedlungsorte der Staphylokokken vornehmlich die Nasenvorhöfe und die Leiste, sowie die Achselhöhlen sind und sie nicht primär zur vaginalen Flora oder zum Intestinaltrakt gezählt werden [63], [64]. Nach neueren Studien von Seybold et al. [96] aus dem Jahr 2008 werden die vaginale Entbindung bei Raucherinnen und eine systemische Antibiotikatherapie prae partum als Risikofaktoren für eine (Methicillin- resistente) *S. aureus*- Kolonisation angesehen.

Um den jeweiligen Geburtsmodus als mögliche Übertragungsquelle pathogener Mikroorganismen zu identifizieren, sollten somit regelmäßig vaginale Abstriche und Blutuntersuchungen vor sowie nach der Geburt erfolgen, um möglichst frühzeitig einen positiven Erregernachweis detektieren und behandeln zu können. Zudem erfolgten in der vorliegenden Studie keine Informationen über die Indikation zur Sectio cesarea, welche neben dem Wunsch der Patientin vor allem auch bei einem hohem kindlichen und mütterlichen Risiko oder einer bereits bestehenden Infektion, wie dem Amnioninfektionssyndrom, eingeleitet wird. Eine Schwächung des mütterlichen und kindlichen Organismus, im Rahmen einer solchen Infektion, könnte eine Voraussetzung für eine Kolonisation mit pathogenen Mikroorganismen darstellen.

4.2.2 Mehrlinge

Aufgrund eventuell auftretender Komplikationen während der Geburt werden Mehrlinge vornehmlich in speziellen neonatologischen Zentren entbunden, die eine umfassende und adäquate Versorgung bei extremer Frühgeburtlichkeit gewährleisten können. Es wurde für Mehrlinge ein signifikant erhöhtes Risiko für eine VRE- Kolonisation gefunden, das auf die vaginale Besiedlung der Mutter durch VRE zurückgeführt werden könnte. In der Studie wurde jedoch keine Abstriche zur Untersuchung der vaginalen und der gastrointestinalen Flora der Mutter genommen, um einen solchen Verdacht zu bestätigen, ebenso steht die Vermutung im Widerspruch zum untersuchten Parameter „Geburtsmodus“. Bei beiden untersuchten Geburtsmodi ließ sich kein Zusammenhang mit einer VRE- Kolonisation nachweisen. In einer Studie von Jimenez et al. [97] wird der Ursprung der mütterlichen Besiedlung als Ursache für eine Übertragung von Enterokokken auf die Frühgeborenen beschrieben. Es steht jedoch zur Diskussion, weshalb bei Einlingen kein erhöhtes

Risiko für eine Kolonisation mit Vancomycin- resistenten Enterokokken besteht, da sie ebenfalls mit der mütterlichen Vaginalflora in Kontakt treten. Es lässt vermuten, dass Mehrlinge durch ihre meist extreme Frühgeburtlichkeit über eine geringere Abwehrlage gegenüber manchen Mikroorganismen verfügen und es so zur Kolonisation kommen kann.

In Bezug auf eine Staphylokokken- Besiedlung bei Mehrlingen wurde kein signifikant erhöhtes Risiko ermittelt. Es stellt sich die Frage, weshalb kein erhöhtes Auftreten einer *S. aureus*- Besiedlung im Gegensatz zu einer VRE- Besiedlung bei Mehrlingen vorkommt. Zudem besiedeln Staphylokokken hauptsächlich die Nasenvorhöfe, sowie die Leiste, die Achselhöhle und den Rachen [39], [62], [63], [64]. Nach Studien von Seybold et al. [96] wird bei (Methicilin- resistenten) *Staphylococcus aureus* jedoch auch von einer Besiedlung im Genitaltrakt und anschließend vaginale Übertragung ausgegangen. Man kann vermuten, dass ebenfalls zu wenig routinemäßige Abstriche der Neonaten genommen wurden, um retrospektiv alle *S. aureus*- Kolonisationen zu identifizieren. Ein weiterer Grund wäre, dass auf gute Händehygiene auf den neonatologischen Stationen, vor allem bei immunsupprimierten Frühgeborenen, geachtet wurde, was durch krankenhaushygienische Beobachtungen bestätigt wird.

4.2.3 Konsile

In beiden Studien konnte keine Verbindung zwischen einer VRE- und *S. aureus*-Kolonisation und der Anzahl der durchgeführten konsiliarischen Untersuchungen festgestellt werden. Durch den vermehrten Händekontakt scheint das Ergebnis jedoch widersprüchlich. Dies könnte aber auch auf eine sehr gute Händehygiene externer Konsiliarier hinweisen. Eine definitive Aussage ist jedoch nicht möglich, da vom medizinischen Personal keine Abstriche genommen wurden. Zumal Enterokokken und Staphylokokken durch Händekontakt oder kontaminierte Gegenstände leicht übertragen werden können [39], [40], [98], [99] und Frühgeborene über eine verminderte Abwehrlage verfügen, scheint wohl auf eine strikte Hände- und Oberflächendesinfektion geachtet zu werden.

4.2.4 Operationen

Nach Studien von Toledano et al. [95] bestand ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Kolonisation durch einen der beiden multiresistenten Erreger nach einem operativen Eingriff. Bezüglich der Art, der Anzahl und der Dauer der Eingriffe wurden in den Studien jedoch keine Aussagen gemacht. In der durchgeführten Studie bestand kein erhöhtes Risiko für eine Kolonisation durch VRE und *S. aureus*. Da bei verschiedenen operativen Eingriffen von einem unterschiedlichen Infektionsrisiko auszugehen ist, lassen sich die Studienergebnisse aber nur schwer vergleichen.

Vermutlich fanden zu wenig operative Eingriffe in der *S. aureus*- sowie in der VRE-Population statt, um ein statistisch signifikante Aussage treffen zu können. Zudem scheint bei operierten Frühgeborenen mit verminderter Immunabwehr auf die Einhaltung der Hygienemaßnahmen verstärkt geachtet zu werden.

Ferner wurden für die Auswertung Parameter wie die Anzahl, die Art und die Dauer des operativen Eingriffs vernachlässigt, die jedoch Rückschlüsse auf den Immunstatus des Frühgeborenen zulassen könnten, zumal ein derartiger Eingriff eine Stresssituation für den Organismus darstellt. Man kann vermuten, dass aus diesem Grunde vornehmlich nach Stabilisierung des Frühgeborenen eine chirurgische Intervention durchgeführt wurde. Ebenfalls erfolgte keine Betrachtung einer möglichen intra- und/ oder postoperativen Antibiotikatherapie, welche bei längerer Gabe eine Resistenzentwicklung begünstigen könnte.

4.2.5 Antibiotikatherapie des Frühgeborenen

Laut der vorangehenden Auswertung besteht kein Zusammenhang zwischen der Antibiotikatherapie des Frühgeborenen und einer Kolonisation mit Vancomycin-resistenten Enterokokken oder *Staphylococcus aureus*. Studien von Healy et al. [92] und Malik et al. [100] jedoch belegen eine erhöhte Besiedlung mit einem der beiden multiresistenten Erreger bei einer Therapie mit Antibiotika.

Wird jedoch die Anzahl der Therapietage mit einem Antibiotikum und der Kolonisation betrachtet, so zeigt sich bei den *S. aureus*- Patienten ein erhöhtes Risiko für einen positiven Staphylokokken- Nachweis bei längerer Antibiotikatherapie. Es scheint, als seien die *S. aureus*- Patienten einem höheren Risiko für die

Besiedlung mit dem Erreger ausgesetzt. Es stellt sich die Frage, warum es bei den VRE- Patienten in dieser Studie keinen Zusammenhang zwischen einer Besiedlung mit Vancomycin- resistenten Enterokokken und der Dauer der Therapie mit einem Antibiotikum gab, da auch für Enterokokken eine Resistenzbildung bei langen und wechselnden Antibiotikagaben laut Sherer et al. [101] belegt ist.

Es lässt vermuten, dass eine Antibiotikatherapie deshalb nur in zwingenden Fällen gegeben und auf eine übermäßige antibiotische Therapie verzichtet wurde.

Eine Limitation des untersuchten Parameters stellt ferner die fehlende Betrachtung der Antibiotika dar. So wurde in einer Studie von Bratcher et al. [24] eine intravenöse Antibiotikatherapie mit Vancomycin und eine ausgedehnte Gabe von Beta- Laktam- Antibiotika als Risikofaktor für eine Kolonisation mit VRE beschrieben.

4.2.6 Antibiotikatherapie der Mutter

In beiden untersuchten Fällen besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Besiedlung mit Vancomycin- resistenten Enterokokken oder *Staphylococcus aureus* und der Behandlung der Mutter mit Antibiotika. Es lässt vermuten, dass die Mütter bereits während der Schwangerschaft mit Antibiotika versorgt wurden und es so zu einer Resistenzbildung mit nachfolgender Besiedlung der Mütter und der Frühgeborenen mit den untersuchten Erregern kommen konnte oder dass die Mütter ohne vorangegangene Antibiotikatherapie mit einem der beiden Erreger besiedelt waren und dieser unter der Geburt auf den Säugling übertragen wurde.

Es wurde bereits in mehreren Studien die mütterliche Antibiotikatherapie als Risikofaktor für eine Kolonisation des Säuglings mit einem der beiden Erreger diskutiert [22], [96]. Nach Hufnagel et al. [22] war vor allem eine Behandlung der Mutter mit Cephalosporinen ein Risikofaktor für eine Besiedlung des Frühgeborenen mit multiresistenten Enterokokken kurz nach der Geburt. Dies könnte auf einem Selektionseffekt beruhen, da Enterokokken bekanntermaßen resistent gegen Cephalosporine sind. Seybold et al. [96] hingegen betrachteten die mütterliche Antibiotikatherapie während der Schwangerschaft sowie in der Geburtsperiode und identifizierten in einer multivarianten Analyse eine Risikoerhöhung für eine Kolonisation der Frühgeborenen mit (Methicillin- resistenten) *S. aureus* bei

Raucherinnen und bei Mütter mit einer vaginaler Entbindung, die vor der Geburt mit einer systemischen Antibiotikatherapie behandelt wurden.

Aufgrund nicht durchgeführter Untersuchungen der Mütter auf VRE und *S. aureus*, vor sowie nach der Geburt, kann kein sicherer Nachweis über den zeitlichen Zusammenhang von VRE oder *S. aureus* und der Antibiotikatherapie der Mutter hergestellt werden. Dergleichen wurde in der vorliegenden Studie keine Betrachtung der Antibiotika, der Dauer und der zeitlichen Gabe der antibiotischen Behandlung durchgeführt um die Studien von Hufnagel et al. [22] und Seybold et al. [96] zu bestätigen.

4.2.7 Verlegung aus einer auswärtigen Klinik oder Verlegung innerhalb des Universitätsklinikums Tübingen

Es besteht in keiner der untersuchten Populationen ein Zusammenhang zwischen der Besiedlung mit Vancomycin-resistenten Enterokokken oder *Staphylococcus aureus* und einer Verlegung innerhalb des Universitätsklinikums Tübingen beziehungsweise aus einer auswärtigen Klinik. Aufgrund der geringen Fallzahl kann keine Aussage über das Risiko einer Besiedlung mit einem der beiden Erreger und einer Verlegung getroffen werden.

Ebenso wurde nicht dokumentiert, ob bei jeder Aufnahme von externen Kliniken auf VRE oder *S. aureus* gescreent oder Abstriche genommen wurden, so dass es bei einem späteren Nachweis der Erreger zur Verfälschung der Infektionsquelle gekommen sein könnte.

Um eine VRE bzw. eine *S. aureus* – Besiedlung möglichst schnell zu detektieren und behandeln zu können, sollten routinemäßig in allen Kliniken bei Krankenhausaufnahme Screenings auf die genannten Erreger durchgeführt werden. Eine frühzeitige Erkennung, Isolation und Therapie von MRSA bzw. VRE-Trägern könnte dazu beitragen, zukünftige Ausbrüche auf Intensivstationen mit diesen Erregern zu verhindern.

4.2.8 Gesamtverweildauer auf der Neonatologie

In beiden Fällen bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Gesamtverweildauer auf der Neonatologie und einer *S. aureus*- und VRE-Kolonisation.

Diese Aussage bestätigte eine Studie von Bratcher et al. [24], die eine lange Liegedauer auf einer Station als potentielle Gefahrenquelle für eine Besiedlung mit Vancomycin-resistenten Enterokokken beschrieben.

Retrospektiv ist jedoch nicht rekonstruierbar, ob es zur Kolonisation mit Vancomycin-resistenten Enterokokken und *S. aureus* durch die lange Verweildauer auf der Neonatologie kam, oder ob bereits unter der Geburt eine Übertragung dieser Erreger stattfinden konnte. Um eine genauere Infektionsquelle zu detektieren, könnten regelmäßige Kontrolluntersuchungen und Abstriche auf VRE und *S. aureus* nützlich sein.

Ebenfalls erfolgte keine Aufteilung auf die jeweiligen Stationen (Neo 1, Neo 2, Neo 3), wobei vor allem Intensivstationen mit dem wachsenden Problem der multiresistenten Erreger konfrontiert sind [102].

Zudem wurde die Besiedlung des Pflegepersonals in der Studie nicht berücksichtigt, so dass die Übertragung auch von Seiten des wechselnden Pflegepersonals aus bestehen könnte und nur zufällig darstellen mit der Liegedauer in Verbindung gebracht werden kann.

In Studien von Hufnagel et al. [22] wird zudem über ein vermehrtes Auftreten von Vancomycin-resistenten Enterokokken im Frühjahr und während der Wintermonate berichtet, was durch eine höhere Rate an respiratorischen Infekten und eine Behandlung mit Antibiotika während dieser Jahreszeiten erklärt wird.

Ebenso wurde in der vorliegenden Studie nicht erfasst, ob es sich bei den VRE- und *S. aureus*- Nachweisen um Einzelfälle während der betrachteten Untersuchungszeit handelt, oder ob zwischen dem Auftreten der untersuchten Erreger, bezüglich eines Ausbruchs, ein zeitlicher und örtlicher Zusammenhang besteht.

4.2.9 Verlegung innerhalb der Abteilung Neonatologie

VRE und *S. aureus* besitzen eine hohe Tenazität und werden, wie bereits erwähnt, durch kontaminierte Hände und Gegenstände übertragen [39], [40], [103], [104].

Zwischen der VRE- Kolonisation und einer Verlegung auf eine der anderen Stationen innerhalb der Abteilung Neonatologie bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang, was sich in den Untersuchungen der *S. aureus*- Gruppe jedoch nicht bestätigte. Es kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Anzahl der Verlegungen während des stationären Aufenthaltes für die Kolonisation verantwortlich ist, da nur die Tatsache der Verlegung an sich für die statistische Berechnung verwendet wurde.

Es scheinen wohl die Hygienemaßnahmen im Bezug auf *S. aureus* besser etabliert und das Klinikpersonal in der Prävention einer *S. aureus*- Besiedlung besser geschult zu sein. Retrospektiv ist zudem nicht rekonstruierbar, ob der Patient, im Falle der VRE- Population schon vor der Verlegung mit VRE kolonisiert war oder ob es durch den Wechsel der Station und des medizinischen Personals zur Besiedlung mit Vancomycin- resistenten Enterokokken gekommen ist. Eine Verlegung auf eine andere Station bedeutet auf der anderen Seite auch ein erhebliche Zunahme der Kontaktpersonen und somit eine Risikoerhöhung für eine Übertragung von Mikroorganismen.

4.2.10 Beatmung

Generell besteht die Annahme, dass die Notwendigkeit einer Beatmung für eine reduzierte Immunlage des Frühgeborenen spricht und folglich mit einem längeren Krankenhausaufenthalt gerechnet werden muss, was wiederum ein erhöhtes Risiko für eine VRE- oder *S. aureus*- Besiedlung darstellt. Ebenfalls werden in mehreren Studien invasive Maßnahmen als Risikofaktoren einer Kolonisation mit Staphylokokken und Enterokokken diskutiert [92], [94], [95], [105].

Wurde die Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) - Therapie betrachtet, so fand sich keine Verbindung zwischen einem Erregernachweis und dieser Art der Beatmung. Diese Beatmungsform ist zwar nicht invasiv, jedoch widersprüchlich scheint die lange Anwendung bei einem Frühgeborenen, die zur Besiedlung durch die untersuchten Erreger führen könnte, da VRE und *S. aureus* Tage bis Monate auf

kontaminierten Gegenständen überleben können und sehr umweltresistent sind [66], [106]. Es kann vermutet werden, dass bei einer hohen Patientenzahl, die eine solche assistierte Spontanatmung erhalten, in besonderem Maß auf gute Hygiene und regelmäßigen Wechsel der Masken geachtet wird. Zudem ist bei einer CPAP-Beatmung die mukoziliäre Clearance erhalten, im Gegensatz zu einer maschinellen Beatmung, bei der es zu Mikroaspirationen und Schleimhautirritationen kommen kann und somit ein erhöhtes Risiko für den Patienten darstellt.

Ferner stellt die maschinelle Beatmung eine invasive Maßnahme dar, die bei Frühgeborenen angewendet wird, welche durch zusätzliche Operationen und schwerwiegende Infektionen immunsupprimiert sind. Die Untersuchung bestätigte jedoch nur im Falle der *S. aureus*- Gruppe diese Annahme. Es bestand nach der Auswertung kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer VRE-Besiedlung und der Anwendung einer maschinellen Beatmung. Diese Aussage erscheint widersprüchlich, da es sich um einen invasiven Eingriff handelt. Zudem wird das Beatmungssystem nicht täglich gewechselt, sodass sich Erreger auf den Materialien gut vermehren können, vor allem bei Patienten mit reduziertem Abwehrsystem. Nach Studien von Long et al. [107] aus dem Jahre 1996 scheint ein Wechsel der Beatmungssysteme häufiger als einmal pro Woche jedoch nicht mit einer höheren Pneumonierate assoziiert zu sein. Han et al. [108] konnten zeigen, dass ein Austausch der Beatmungssysteme alle 48 Stunden im Gegensatz zum wöchentlichen Wechsel sogar mit einem höheren Risiko für eine Pneumonie verbunden war.

Es kann vermutet werden, dass die VRE- Gruppe meist eine CPAP-Beatmungstherapie erhielt und somit auf eine maschinelle Beatmung verzichtet werden konnte. Andererseits werden weitaus größerer Patientenzahlen für eine statistische Aussage benötigt.

Eine Sauerstoffbrille wirkte sich in der vorliegenden Arbeit bei beiden Erregern als protektiver Faktor aus. Das Nasenstück wird nach 48 Stunden regelmäßig ausgetauscht, sodass vermutlich eine Kontamination erfolgreich verhindert werden kann. Ferner erhielten Frühgeborene mit stabilerem Immunstatus eher eine Sauerstofftherapie als eine invasive Beatmung.

4.2.11 Katheterstatus

Bei intravasalen Zugängen, wie zentralvenöser Katheter (ZVK), periphervenöser Katheter (PVK) oder sonstigen Drainagen wird von invasiven Maßnahmen ausgegangen, die eine Kolonisation mit Staphylokokken und Enterokokken begünstigen und somit Risikofaktoren für die Vermehrung der Erreger darstellen. In mehreren Studien wurde diese Aussage bereits belegt [92, 95, 105].

In Studien von Healy et al. [92] stellte ein zentralvenöser Katheter eine Risikoerhöhung für eine Kolonisation mit *Staphylococcus aureus* dar, was durch die vorliegende Studie bestätigt werden konnte. Graham et al. [93] jedoch konnten in einer retrospektiven Studie keine Risikoerhöhung nachweisen, wohingegen der Gebrauch von periphervenösen Zugängen einen protektiven Faktor darstellte. Diese Aussage erscheint widersprüchlich, da bei jeder invasiven Maßnahme, wie beispielsweise der Anlage von periphervenösen Kathetern, die natürliche Hautbarriere überwunden wird. Die Fremdoberflächen können als Leitschiene für Erreger dienen und stellen somit naturgemäß ein erhöhtes Infektionsrisiko dar. Der ZVK weist meist eine längere Liegedauer als ein PVK auf, was die Kontamination mit VRE und *S. aureus* begünstigt. Zudem benötigen abwehrgeschwächte Frühgeborene vermehrt Antibiotika und andere medikamentöse Therapien zugleich, sodass über die Anlage eines ZVK mehrere Infusionen gleichzeitig gegeben werden können. Es stellt sich dennoch die Frage, warum die VRE- Gruppe die Studienergebnisse nicht bestätigen konnte. Vermutlich wurden die mit Enterokokken besiedelten Frühgeborenen mit einem PVK versorgt, der regelmäßig neu angelegt wurde, um einer Infektion vorzubeugen. Andererseits wird von einer zu geringen Patientenzahl ausgegangen, um eine statistische Aussage treffen zu können.

In beiden Untersuchungen konnten bei periphervenösen Kathetern kein Nachweis von *S. aureus* oder VRE erbracht werden, obwohl bei einem peripheren Zugang ebenfalls von einem invasiven Eingriff ausgegangen wird. Vermutlich muss zur statistischen Aussagekraft eine höhere Fallzahl rekrutiert werden da die meisten Frühgeborenen anfälliger für Infekte sind und eine Antibiotikaphylaxe nach der Geburt erhalten.

Um die Infektanfälligkeit zu senken wird wohl der weniger invasive Eingriff, die Anlage eines peripheren Verweilkatheters, bevorzugt. Jedoch wird bei einer

kombinierten Antibiotika- bzw. Infusionstherapie weiterhin die Anlage eines ZVK notwendig sein.

Eine Limitation des untersuchten Parameters stellt die fehlende Betrachtung und Auswertung der Liegedauer des ZVK sowie des PVK dar. In Studien von Healy et al. [92], [94] und Joshi et al. [109] wird die Liegedauer der intravasalen Zugänge als Risikofaktor für eine Kolonisation mit multiresistenten Erregern beschrieben. Zudem können Frühgeborene eine Antibiotikatherapie nur über einen PVK bzw. ZVK erhalten, sodass eine Antibiotikatherapie und damit eine Anlage eines zentralvenösen und periphervenösen Katheters als Risikofaktoren für eine Besiedlung mit Staphylokokken und Enterokokken darstellen und in bereits publizierten Studien bestätigt werden [92], [105].

Betrachtet man die Ernährung der Frühgeborenen über eine Magensonde, wird in beiden Auswertungen die Studienlage bestätigt. Ebenso in der Anlage einer Thoraxdrainage. Die Magensonde hat meistens eine lange Liegedauer und wird bei immunsupprimierten Frühgeborenen zur unterstützenden Nahrungsaufnahme angelegt, sodass Erreger sich auf dem Material gut vermehren können und es zu Besiedlungen der Patienten führt [92], [95].

Die Anlage eines Nieren- oder Harnblasenkatheters wird in der Literatur ebenfalls zu invasiven Eingriffen gezählt und begünstigt möglicherweise eine Kolonisation mit *S. aureus* oder VRE.

Die vorliegende Arbeit konnte diese Annahme jedoch nicht bestätigen. Es müsste ebenfalls eine höhere Fallzahl untersucht werden, um eine valide Aussage treffen zu können.

5. Limitationen der Studie

Deutlichste Limitation der Studie stellt die mit 24 Patienten in der VRE- und 55 Patienten in der *S. aureus*- Gruppe geringe Patientenzahl dar. Die dargestellten Ergebnisse sind somit als Tendenzen zu werten. Um eine statistisch signifikante Aussage treffen zu können, sollten die Ergebnisse in einer größeren Studie über einen längeren Zeitraum untersucht werden.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie, die keine Aussage über das Ursache- Wirkungs- Prinzip zulässt, sondern nur Zusammenhänge darstellen kann. Die retrospektiv gewonnenen Ergebnisse sollten in einer prospektiven Studie weiter geprüft werden. Zudem erscheint eine retrospektive Studie anfälliger für Fehler durch eventuell fehlende oder fehlerhaft erhobene Daten.

Eine weitere Limitation der Studie stellt die fehlende Berücksichtigung der Typisierung der VRE- und *S. aureus*- Stämme, ferner die Betrachtung von community acquired – Methicillin- resistentem *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) im Unterschied zu hospital acquired – Methicillin- resistentem *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA) dar, welche in Studien von Seybold et al. [96] durchgeführt wurden, um eine nosokomiale Kolonisation beziehungsweise Infektion zu detektieren.

Weiter erfolgte keine weitere Einteilung und Auswertung bezüglich einer Kolonisation oder Infektion der Frühgeborenen durch Vancomycin- resistente Enterokokken und *Staphylococcus aureus*, um eine Kolonisationsrate und ein darauf mögliches erhöhtes Infektionsrisiko erkennen und beeinflussen zu können.

Auf eine Untersuchung des medizinischen Personals und der Besucher wurde verzichtet, was ebenfalls zu einer Einschränkung der Aussagekraft der vorliegenden Studie führt. Nach Vonberg et al. [110] scheinen routinemäßige Personalscreenings nicht Kosten- Nutzen- effektiv zu sein. In dieser Studie wurden 191 MRSA- Ausbrüche untersucht, von denen in 11 Studien Krankenhausmitarbeiter die Übertragungsquelle darstellten. Bei drei der Ausbrüche waren asymptomatische Überträger die Ursache. Anstelle routinemäßiger Personalscreenings sollte gezielt nach kolonisiertem medizinischen Personal gesucht werden, um mögliche Quellen zu detektieren.

6. Schlussfolgerung

Laut dem European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARRS) nimmt die Ausbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken und *Staphylococcus aureus* in den Kliniken immer mehr zu. Das Problem bei diesen Erregern ist die eingeschränkte Therapiemöglichkeit bei Infektionen durch die schnelle und ggf. mehrfache Resistenzentwicklung.

Im Falle der VRE-Untersuchung konnten wenige Patienten mit Vancomycin-resistenten Enterokokken identifiziert werden, sodass die Ergebnisse aufgrund geringer Patientendaten wenig aussagekräftig erscheinen. In der Literatur beschriebene Risikofaktoren für eine Besiedlung durch *S. aureus* und Vancomycin-resistente Enterokokken, konnten in dieser Studie jedoch bestätigt werden.

Es besteht ein erhöhtes Besiedlungsrisiko mit Vancomycin-resistenten Enterokokken für Mehrlinge sowie nach einer mütterlichen Antibiotikatherapie. Ferner haben Frühgeborene ein erhöhtes Risiko für VRE-Besiedlung nach Verlegungen zwischen verschiedenen Stationen einer Klinik. Eine lange Gesamtverweildauer auf der neonatologischen Station stellt ebenfalls einen Risikofaktor für die Kolonisierung mit Vancomycin-resistenten Enterokokken und *Staphylococcus aureus* dar. Zudem scheinen invasive Maßnahmen, wie die Anlage einer Magensonde oder einer Sauerstoffbrille sowie eine Thoraxdrainage, mit einer erhöhten VRE- und *S. aureus*-Besiedlungsrate assoziiert zu sein. Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Besiedlungsrisiko für *S. aureus* nach einer maschinellen Beatmung sowie nach Anlage eines zentralvenösen Katheters. Ebenso werden nach einer Antibiotikatherapie der Frühgeborenen und der Mütter vermehrt *Staphylococcus aureus* nachgewiesen.

Die untersuchten Parameter für das Risiko einer Besiedlung durch multiresistente Bakterien zeigen, wie wichtig die Einhaltung und die Förderung der Hygienemaßnahmen sind. Zudem werden Screeningmaßnahmen zur frühestmöglichen Erfassung von Staphylokokken- und VRE-Trägern empfohlen, um Ausbrüche entweder zu verhindern oder zumindest rasch zu erkennen.

7. Zusammenfassung

In der Abteilung Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen wurden von Dezember 2007 bis Juni 2009 55 mit *Staphylococcus aureus* und 24 mit Vancomycin-resistenten *Enterococcus* sp. (VRE) besiedelte Frühgeborene unter den insgesamt 260 untersuchten Patienten registriert.

Es wurden nachfolgende Daten zu den Patienten gesammelt und ausgewertet: Geschlecht, Geburtsgewicht, Schwangerschaftswoche bei Entbindung, Entbindungsmodus, Anzahl der Konsile, Anzahl der Operationen, Antibiotikatherapie des Kindes und der Mutter, Verlegungen auf andere Stationen innerhalb der Neonatologie, Verlegung aus einer auswärtigen Klinik, Beatmung, intravasale Katheter, Thoraxdrainage und die Liegedauer der Magensonde.

Nach der statistischen Auswertung bestand ein erhöhtes Besiedlungsrisiko mit VRE für Mehrlinge. Bereits in der Literatur beschriebene Risikofaktoren für eine Kolonisation mit einem der beiden untersuchten Erreger konnten zum Teil bestätigt werden.

So bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der Antibiotikatherapie des Frühgeborenen und der Besiedlung mit *S. aureus*. Auch nach mütterlicher Antibiotikatherapie bestand ein erhöhtes Risiko für Frühgeborene mit beiden untersuchten Erregern besiedelt zu sein (VRE: $p = 0,0002^*$, RR 3,79 95%KI 1,82 – 7,90; *S. aureus*: $p = 0,0009^*$, RR 2,17 95%KI 1,39 – 3,39).

Wurden die Frühgeborenen während ihres Aufenthaltes innerhalb der Abteilung Neonatologie verlegt, ließ sich ein erhöhtes Risiko für eine Besiedlung mit VRE nachweisen.

Für Frühgeborene ergab sich nach der statistischen Auswertung ein erhöhtes Risiko für eine Kolonisation mit *S. aureus* bei maschineller Beatmung.

In mehreren bereits publizierten Studien wurde die Anlage eines peripheren Katheters als Risikofaktor für eine Besiedlung mit *S. aureus* und VRE beschrieben. In der vorliegenden Studie konnte diese Aussage jedoch nicht bestätigt werden. Allein für die Anlage eines zentralvenösen Katheters und die Besiedlung mit *S. aureus* ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Für die Gesamtverweildauer auf der Neonatologie, die Liegedauer der Magensonde sowie die Anlage einer Thoraxdrainage und einer Sauerstoffbrille ergaben sich in beiden Studiengruppen statistisch signifikante Werte.

Die vorgelegte Studie demonstriert die Wichtigkeit der Einhaltung von Hygienemaßnahmen und Umsetzung von Screeningprogrammen bei Patienten mit *S. aureus* und VRE, um eine weitere Ausbreitung dieser Erreger zu vermeiden und Therapieschwierigkeiten zu verhindern.

Zudem kann auf bestimmte Risikogruppen, beispielsweise Mehrlingsgeburten, gezielt geachtet werden.

8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

8.1 Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Anzahl klinischer Isolate verschiedener Enterokokken- Spezies und Glycopeptid- Resistenztypen aus den Einsendungen an das Robert Koch Institut von 2000-2007

Abb. 2 Anteil Vancomycin- resistenter *E. faecium*- und *E. faecalis*- Isolate in Europa laut EARRS in den Jahren 2000 und 2009

Abb. 3: *S. aureus* in der Rasterelektronenmikroskopie

Abb. 4 Pathogenitätsfaktoren von *Staphylococcus aureus* mit strukturellen und sekretorischen Proteinen, die beide als Virulenzfaktoren bedeutsam sind

Abb.5: Methicillin- resistente *S. aureus* Verbreitung in Europa laut EARRS in den Jahren 2000 und 2009

Abb. 6: Anzahl der männlichen sowie weiblichen Frühgeborenen in der Kontroll- und VRE- Gruppe

Abb. 7: Anzahl der männlichen sowie weiblichen Frühgeborenen in der Kontroll- und *S. aureus* - Gruppe

Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der SSW in Tagen der Kontroll - und VRE - Gruppe

Abb. 9: Häufigkeitsverteilung der SSW in Tagen der Kontroll - und *S. aureus* - Gruppe

Abb. 10: Verteilung des Geburtsgewicht in Gramm in der Kontroll- und VRE- Gruppe

Abb. 11: Häufigkeitsverteilung des Geburtsgewichts in Gramm in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe

Abb. 12: Anzahl der Sectio caesarea und Spontangeburt in der Kontroll - und VRE - Population

Abb. 13: Anzahl der Sectio caesarea und Spontangeburt in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe

Abb. 14: Anzahl der Mehrlinge und Einlinge in der Kontroll- und VRE – Population

Abb. 15: Anzahl der Mehrlinge und Einlinge in der Kontroll- und *S. aureus*- Population

Abb. 16: Anzahl der Frühgeborenen mit durchgeführter konsiliarischer Untersuchung bzw. keiner durchgeführten konsiliarischen Untersuchung in der Kontroll- und VRE- Gruppe

Abb. 17: Anzahl der Frühgeborenen mit durchgeführter konsiliarischer Untersuchung bzw. keiner durchgeführten konsiliarischen Untersuchungen in der Kontroll- und in der *S. aureus*- Gruppe

Abb. 18: Anzahl der Frühgeborenen mit durchgeführtem operativem Eingriff bzw. keinem operativem Eingriff in der Kontroll- und VRE - Gruppe

Abb. 19: Anzahl der Frühgeborenen mit durchgeführtem operativem Eingriff bzw. keinem operativem Eingriff in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe

Abb. 20: Anzahl der Frühgeborenen mit Antibiotikatherapie bzw. keiner Antibiotikatherapie in der Kontroll- und VRE- Population

Abb. 21: Anzahl der Frühgeborenen mit Antibiotikatherapie bzw. keiner Antibiotikatherapie in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe

Abb. 22: Häufigkeitsverteilung der Antibiotikatherapie in Tagen in der Kontroll – und in der VRE- Gruppe

Abb. 23: Häufigkeitsverteilung der Antibiotikatherapie in Tagen in der Kontroll – und *S. aureus*- Gruppe

Abb. 24: Anzahl der Mütter mit einer Antibiotikatherapie bzw. ohne Antibiotikatherapie in der Kontroll – und VRE- Gruppe

Abb. 25: Anzahl der Mütter mit einer Antibiotikatherapie bzw. ohne Antibiotikatherapie in der Kontroll – und *S. aureus*- Gruppe

Abb. 26: Anzahl der Frühgeborenen mit einer Verlegung bzw. keiner Verlegung aus einer auswärtigen Klinik in der Kontroll- und VRE- Gruppe

Abb. 27: Anzahl der Frühgeborenen mit einer Verlegungen bzw. keiner Verlegung aus einer auswärtigen Klinik in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe

Abb. 28: Verweildauer der Frühgeborenen der Kontroll- und VRE- Gruppe auf der Neonatologie in Tagen

Abb. 29: Verweildauer der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe auf der Neonatologie in Tagen

Abb. 30: Anzahl der Frühgeborenen mit einer durchgeführten Verlegung bzw. ohne eine durchgeführte Verlegung innerhalb der Abteilung Neonatologie in der Kontroll- und VRE- Gruppe

Abb. 31: Anzahl der Frühgeborenen mit einer durchgeführten Verlegung bzw. ohne eine durchgeführte Verlegung innerhalb der Abteilung Neonatologie in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe

Abb. 32: Anzahl der CPAP beatmeten bzw. nicht CPAP beatmeten Frühgeborenen in der VRE- und Kontrollpopulation

Abb. 33: Anzahl der CPAP beatmeten bzw. nicht CPAP beatmeten Frühgeborenen in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe

Abb.34: Anzahl der maschinell bzw. nicht maschinell beatmeten Frühgeborenen in der Kontroll- und VRE- Gruppe

Abb. 35: Anzahl der maschinell bzw. nicht maschinell beatmeten Frühgeborenen in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe

Abb. 36: Anzahl der mit O₂-Brille behandelten bzw. ohne O₂-Brille behandelten Frühgeborenen in der Kontroll – und in der VRE- Gruppe

Abb. 37: Anzahl der mit O₂-Brille behandelten bzw. ohne O₂-Brille behandelten Frühgeborenen in der Kontroll- und *S. aureus*- Population

Abb. 38: Anzahl der Frühgeborenen mit einer ZVK- Anlage bzw. ohne ZVK- Anlage in der Kontroll- und VRE- Studiengruppe

Abb. 39: Anzahl der Frühgeborenen mit einer ZVK- Anlage bzw. ohne ZVK- Anlage in der Kontroll- und *S. aureus*- Studienpopulation

Abb. 40: Anzahl der Frühgeborenen mit einem peripheren Venenkatheter bzw. ohne peripheren Venenkatheter in der Kontroll- und VRE- Gruppe

Abb. 41: Anzahl der Frühgeborenen mit einem peripheren Venenkatheter bzw. ohne peripheren Venenkatheter in der Kontroll- und *S. aureus*- Studienpopulation

Abb. 42: Anzahl der Frühgeborenen mit Anlage eines Nierenkatheters bzw. ohne Anlage eines Nierenkatheters in der Kontroll- und VRE Studiengruppe

Abb. 43: Anzahl der Frühgeborenen mit Anlage eines Nierenkatheters bzw. ohne Anlage eines Nierenkatheters in der Kontroll- und *S. aureus*- Studiengruppe

Abb. 44: Anzahl der Frühgeborenen mit Anlage eines Blasenkatheters bzw. ohne Anlage eines Blasenkatheters in der Kontroll- und VRE- Population

Abb. 45: Anzahl der Frühgeborenen mit Anlage eines Blasenkatheters bzw. ohne Anlage eines Blasenkatheters in der Kontroll- und *S. aureus*- Population

Abb. 46: Anzahl der Frühgeborenen mit Anlage einer Thoraxdrainage bzw. ohne Thoraxdrainage in der Kontroll- und VRE- Population

Abb. 47: Anzahl der Frühgeborenen mit Anlage einer Thoraxdrainage bzw. ohne Thoraxdrainage in der Kontroll- und *S. aureus*- Population

Abb. 48: Häufigkeitsverteilung der Liegedauer der Magensonde in Tagen in der Kontroll- und VRE- Gruppe

Abb. 49: Häufigkeitsverteilung der Liegedauer der Magensonde in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe

8.2 Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1: Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für das Auftreten einer VRE - Besiedlung bei einem der beiden Geschlechter

Tab. 2: Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für das Auftreten einer *S. aureus*- Besiedlung bei einem der beiden Geschlechter

Tab. 3: Mittelwert und Standardabweichung der Schwangerschaftswochen in Tagen, Median sowie 95%KI der Kontroll- und der VRE- Gruppe

Tab. 4: Mittelwert und Standardabweichung der Schwangerschaftswochen in Tagen, Median sowie 95%KI der Kontroll- und der *S. aureus* – Gruppe

Tab. 5: Mittelwert und Standardabweichung des Geburtsgewichts, Median sowie 95%KI der Kontroll- und der VRE – Gruppe

Tab. 6: Mittelwert und Standardabweichung für das Geburtsgewicht, Median sowie 95%KI der Kontroll- und der *S. aureus*- Gruppe

Tab. 7: Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI, sowie des p-Werts für einen Geburtsmodus mit einer Besiedlung mit VRE

Tab. 8: Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts in der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe für eine Kolonisation bei einem Geburtsmodus

Tab. 9: Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Wertes für Mehrlinge und einer VRE- Besiedlung

Tab. 10: Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts für eine *S. aureus*- Besiedlung bei Mehrlingen

Tab. 11: Untersuchte epidemiologische Parameter in der VRE und *S. aureus*- Gruppe: p-Wert, Relatives Risiko, Mittelwert und Standardabweichung, Median und 95% KI

Tab. 12: Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts für eine VRE- Besiedlung bei durchgeführtem Konsil

Tab. 13: Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts für die Besiedlung mit *S. aureus* bei durchgeführtem Konsil

Tab. 14: Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts für eine VRE- Besiedlung und einem durchgeführten operativen Eingriff

Tab. 15: Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts bei einer *S. aureus*- Besiedlung und einem durchgeführten operativen Eingriff

Tab. 16: Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts für eine Antibiotikatherapie und einer VRE- Besiedlung

Tab. 17: Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts für eine Besiedlung mit *S. aureus* und einer Antibiotikatherapie

Tab. 18: Mittelwert und Standardabweichung, Median sowie 95%KI für eine Antibiotikatherapie und einer VRE- Besiedlung

Tab. 19: Mittelwert und Standardabweichung, Median sowie 95%KI für eine Antibiotikatherapie und einer *S. aureus*- Besiedlung

Tab. 20: Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts für eine Antibiotikatherapie der Mutter und einer VRE- Besiedlung des Frühgeborenen

Tab. 21: Beschreibung des Relativen Risiko und der 95%KI sowie des p-Werts für antibiotisch behandelte Mütter und der Besiedlung der Frühgeborenen mit *S. aureus*

Tab. 22: Beschreibung des Relativen Risikos und der 95% KI sowie des p-Werts für eine VRE- Besiedlung nach einer Verlegung aus einer auswärtigen Klinik

Tab. 23: Beschreibung des Relativen Risikos und der 95% KI, sowie des p-Werts für eine *S. aureus*- Besiedlung nach einer Verlegung aus einer auswärtigen Klinik

Tab. 24: Mittelwert und Standardabweichung von Aufenthaltsdauer in Tagen der Kontroll- und VRE- Gruppe , Median sowie 95%KI

Tab. 25: Mittelwert und Standardabweichung von Aufenthaltsdauer Neonatologie in Tagen der Kontroll- und *S. aureus*- Gruppe, Median sowie 95%KI

Tab. 26: Beschreibung des Relativen Risiko und 95% KI sowie des p-Werts für eine VRE- Besiedlung nach einer Verlegung innerhalb der Neonatologie

Tab. 27: Beschreibung des Relativen Risiko und 95% KI sowie des p-Werts für eine Besiedlung mit *S. aureus* nach einer Verlegung

Tab. 28: Beschreibung des Relativen Risiko und 95% KI sowie des p-Werts für eine Besiedlung mit VRE bei CPAP- Therapie

Tab. 29: Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für eine Besiedlung mit *S. aureus* und einer CPAP- Therapie

Tab. 30: Berechnung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für Besiedlung mit VRE bei maschineller Beatmung

Tab. 31: Berechnung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für eine maschinelle Beatmung und einer Besiedlung mit *S. aureus*

Tab. 32: Berechnung des Relativen Risiko und 95%KI, sowie des p-Werts für eine Kolonisation mit VRE und einer O₂. Therapie

Tab. 33: Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für eine *S. aureus*- Besiedlung und einer O₂ Therapie

Tab. 34: Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für eine VRE- Besiedlung und eine ZVK- Anlage

Tab. 35: Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für eine *S. aureus*- Kolonisation und einer ZVK- Anlage

Tab. 36: Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für einen PVK und einer VRE- Besiedlung

- Tab. 37: Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für eine *S. aureus*- Besiedlung und einem periphervenösen Katheter
- Tab. 38: Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für einen Nierenkatheter und eine Besiedlung mit VRE
- Tab. 39: Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für einen Nierenkatheter und eine *S. aureus*- Besiedlung
- Tab. 40: Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für einen Blasenkatheter und einer VRE- Besiedlung
- Tab. 41: Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für eine Blasenkatheteranlage und einer *S. aureus*- Kolonisation
- Tab. 42: Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für die Anlage einer Thoraxdrainage und einer Kolonisation mit VRE
- Tab. 43: Beschreibung des Relativen Risiko und 95%KI sowie des p-Werts für eine Thoraxdrainage und einer Besiedlung mit *S. aureus*
- Tab. 44: Mittelwert und Standardabweichung der Liegedauer der Magensonde in Tagen, Median sowie 95%KI der Kontroll- und der VRE- Gruppe
- Tab. 45: Mittelwert und Standardabweichung der Liegedauer der Magensonde in Tagen, Median sowie 95%KI der Kontroll- und der *S. aureus*- Gruppe
- Tab. 46: Zusammenfassend untersuchte Parameter in der VRE- und *S. aureus*- Gruppe mit p-Werten, Relativem Risiko, Mittelwert und Standard-Abweichung, Median sowie 95%KI

9. Literaturverzeichnis

- [1] Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1035S-1045S.
- [2] Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatr* 1999;88:47-57.
- [3] Ross JM, Needham JR. Genital flora during pregnancy and colonization of the newborn. *J R Soc Med* 1980;73:105-110.
- [4] Miller MB, Allen SL, Mangum ME, Doutova A, Gilligan PH. Prevalence of vancomycin-resistant enterococcus in prenatal screening cultures. *J Clin Microbiol* 2004;42:855-857.
- [5] Bourgeois-Nicolaos N, Lucet JC, Daubie C, Benchaba F, Rajguru M, Ruimy R, Andremont A, Armand-Lefevre L. Maternal vaginal colonisation by *Staphylococcus aureus* and newborn acquisition at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24:488-491.
- [6] Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:290-297.
- [7] La Gamma EF, Drusin LM, Mackles AW, Machalek S, Auld PA. Neonatal infections. An important determinant of late NICU mortality in infants less than 1,000 g at birth. *Am J Dis Child* 1983;137:838-841.
- [8] Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:686-707.
- [9] (CDC) CfDCAp. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* - New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:322 - 323.
- [10] Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, McDougal LK, Chaitram J, McAllister S, Clark N, Killgore G, O'Hara CM, Jevitt L, Patel JB, Bozdogan B. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:275-280.
- [11] Wendt C, Rüden, H., Edmond, M. Vancomycin-resistente Enterokokken-Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention. *Dtsch Arztebl Int* 1998;95:A 1604 - 1611.
- [12] DeLisle S, Perl TM. Vancomycin-resistant enterococci: a road map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance. *Chest* 2003;123:504S-518S.
- [13] Murray BE. The life and times of the Enterococcus. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:46-65.
- [14] Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1988;1:57-58.
- [15] Leclercq R DE, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988;319:157 - 161.
- [16] Reinhardt A, Klare, I., Just, H.M., Witte, W. First reported outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) of VanA type in Germany. 36th Interscience Conf Antimicrob, Agents Chemother 1996;J36.
- [17] Spera RV, Jr., Farber BF. Multiply-resistant *Enterococcus faecium*. The nosocomial pathogen of the 1990s. *Jama* 1992;268:2563-2564.
- [18] Chavers LS, Moser SA, Benjamin WH, Banks SE, Steinhauer JR, Smith AM, Johnson CN, Funkhouser E, Chavers LP, Stamm AM, Waites KB. Vancomycin-resistant enterococci: 15 years and counting. *J Hosp Infect* 2003;53:159-171.
- [19] El-Khoury J, Fishman JA. Linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in solid organ transplant recipients: report of a multicenter compassionate-use trial. *Transpl Infect Dis* 2003;5:121-125.
- [20] Rand KH, Houck H. Daptomycin synergy with rifampicin and ampicillin against vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:530-532.

- [21] (CDC) CfDCaP. Nosocomial resistant to Vancomycin- United States 1989 - 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:597-599.
- [22] Hufnagel M, Liese C, Loescher C, Kunze M, Proempeler H, Berner R, Krueger M. Enterococcal colonization of infants in a neonatal intensive care unit: associated predictors, risk factors and seasonal patterns. *BMC Infect Dis* 2007;7:107.
- [23] Beezhold DW, Slaughter S, Hayden MK, Matushek M, Nathan C, Trenholme GM, Weinstein RA. Skin colonization with vancomycin-resistant enterococci among hospitalized patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 1997;24:704-706.
- [24] Bratcher DF. Vancomycin-resistant enterococci in the pediatric patient. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:621-622.
- [25] Elsner HA, Sobottka I, Feucht HH, Harps E, Haun C, Mack D, Ganschow R, Laufs R, Kaulfers PM. Nosocomial outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at a German university pediatric hospital. *Int J Hyg Environ Health* 2000;203:147-152.
- [26] Falk PS, Winnike J, Woodmansee C, Desai M, Mayhall CG. Outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a burn unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:575-582.
- [27] Fisher MC. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococcus in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:825-826.
- [28] Green M, Barbadora K, Michaels M. Recovery of vancomycin-resistant gram-positive cocci from pediatric liver transplant recipients. *J Clin Microbiol* 1991;29:2503-2506.
- [29] Henning KJ, Delencastre H, Eagan J, Boone N, Brown A, Chung M, Wollner N, Armstrong D. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on a pediatric oncology ward: duration of stool shedding and incidence of clinical infection. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:848-854.
- [30] Hopkins HA, Sinkowitz-Cochran RL, Rudin BA, Keyserling HL, Jarvis WR. Vancomycin use in pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:48-50.
- [31] Nourse C, Murphy H, Byrne C, O'Meara A, Breatnach F, Kaufmann M, Clarke A, Butler K. Control of a nosocomial outbreak of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* in a paediatric oncology unit: risk factors for colonisation. *Eur J Pediatr* 1998;157:20-27.
- [32] Roghmann MC, Fink JC, Polish L, Maker T, Brewrink J, Morris JG, Jr., Light PD. Colonization with vancomycin-resistant enterococci in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:254-257.
- [33] Rubin LG, Tucci V, Cercenado E, Eliopoulos G, Isenberg HD. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hospitalized children. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:700-705.
- [34] Schuster F, Graubner UB, Schmid I, Weiss M, Belohradsky BH. Vancomycin-resistant-enterococci--colonization of 24 patients on a pediatric oncology unit. *Klin Padiatr* 1998;210:261-263.
- [35] Simon A HC. Infektionen in der pädiatrischen Onkologie. *Kinder-und Jugendmedizin* 2003;3:227 - 239.
- [36] Singh-Naz N, Sleemi A, Pikis A, Patel KM, Campos JM. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization in children. *J Clin Microbiol* 1999;37:413-416.
- [37] Slaughter S, Hayden MK, Nathan C, Hu TC, Rice T, Van Voorhis J, Matushek M, Franklin C, Weinstein RA. A comparison of the effect of universal use of gloves and gowns with that of glove use alone on acquisition of vancomycin-resistant enterococci in a medical intensive care unit. *Ann Intern Med* 1996;125:448-456.
- [38] Chadwick PR, Elliot J, Rowland P, Keaney MG, Joseph LA. Screening patients for glycopeptide-resistant enterococci. *J Hosp Infect* 1996;33:226-228.
- [39] Yamaguchi E, Valena F, Smith SM, Simmons A, Eng RH. Colonization pattern of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Am J Infect Control* 1994;22:202-206.

- [40] Livornese LL, Jr., Dias S, Samel C, Romanowski B, Taylor S, May P, Pitsakis P, Woods G, Kaye D, Levison ME, et al. Hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometers. *Ann Intern Med* 1992;117:112-116.
- [41] Uttley AH, George RC, Naidoo J, Woodford N, Johnson AP, Collins CH, Morrison D, Gilfillan AJ, Fitch LE, Heptonstall J. High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. *Epidemiol Infect* 1989;103:173-181.
- [42] Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, Wenzel RP. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995;20:1126-1133.
- [43] Institut RK. Vancomycin-resistente Enterokokken in deutschen Krankenhäusern 2006/2007. *Epidemiologisches Bulletin* 2008;23:179 - 192.
- [44] Simon A GN, Engelhart S, Molitor G, Exner M, Bode U, Fleischhack G Vancomycin - resistente Enterokokken (VRE)- Übersicht zu Bedeutung, Prävention und Management in der Pädiatrie. *HygMed* 2004;29:259 - 275.
- [45] Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2003;36:615-621.
- [46] Edmond MB, Ober JF, Dawson JD, Weinbaum DL, Wenzel RP. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1996;23:1234-1239.
- [47] Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 2006;42 Suppl 1:S25-34.
- [48] Moellering RC, Jr. The Garrod Lecture. The enterococcus: a classic example of the impact of antimicrobial resistance on therapeutic options. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:1-12.
- [49] Acar JF, Buu-Hoi AY. Resistance patterns of important gram-positive pathogens. *J Antimicrob Chemother* 1988;21 Suppl C:41-47.
- [50] Arthur M, Depardieu F, Reynolds P, Courvalin P. Quantitative analysis of the metabolism of soluble cytoplasmic peptidoglycan precursors of glycopeptide-resistant enterococci. *Mol Microbiol* 1996;21:33-44.
- [51] Adhikari L. High-level Aminoglycoside Resistance and Reduced Susceptibility to Vancomycin in Nosocomial Enterococci. *J Glob Infect Dis* 2010;2:231-235.
- [52] Eliopoulos G, Moellering, RC. Antimicrobial combinations. In: Lorian V, editor. *Antibiotics in laboratory medicine*. Maryland: William and Wilkins, 1996:330 - 396.
- [53] Depardieu F, Reynolds PE, Courvalin P. VanD-type vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* 10/96A. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:7-18.
- [54] Reynolds PE, Courvalin P. Vancomycin resistance in enterococci due to synthesis of precursors terminating in D-alanyl-D-serine. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:21-25.
- [55] Hayden MK, Koenig GI, Trenholme GM. Bactericidal activities of antibiotics against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* blood isolates and synergistic activities of combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1225-1229.
- [56] Yu VL, Goetz A, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J, Zuravleff JJ. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1986;315:91-96.
- [57] Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, Samore M. Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med* 2002;162:2223-2228.
- [58] Bates J, Jordens Z, Selkon JB. Evidence for an animal origin of vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1993;342:490-491.

- [59] Schwiertz A, Gruhl B, Lobnitz M, Michel P, Radke M, Blaut M. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. *Pediatr Res* 2003;54:393-399.
- [60] Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr* 2003;91:48-55.
- [61] Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, Harrison TS, Panigrahi P. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F167-173.
- [62] Gordon RJ, Lowy FD. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 5:S350-359.
- [63] Noble WC, Valkenburg HA, Wolters CH. Carriage of *Staphylococcus aureus* in random samples of a normal population. *J Hyg (Lond)* 1967;65:567-573.
- [64] Casewell MW, Hill RL. The carrier state: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1986;18 Suppl A:1-12.
- [65] Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998;339:520-532.
- [66] Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2006;6:130.
- [67] Sheretz RJ, Reagan DR, Hampton KD, Robertson KL, Streed SA, Hoen HM, Thomas R, Gwaltney JM, Jr. A cloud adult: the *Staphylococcus aureus*-virus interaction revisited. *Ann Intern Med* 1996;124:539-547.
- [68] Tuazon CU, Perez A, Kishaba T, Sheagren JN. *Staphylococcus aureus* among insulin-injecting diabetic patients. An increased carrier rate. *Jama* 1975;231:1272.
- [69] Tuazon CU, Sheagren JN. Increased rate of carriage of *Staphylococcus aureus* among narcotic addicts. *J Infect Dis* 1974;129:725-727.
- [70] Weinstein HJ. The relation between the nasal-staphylococcal-carrier state and the incidence of postoperative complications. *N Engl J Med* 1959;260:1303-1308.
- [71] Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:505-520.
- [72] Weinke T, Schiller R, Fehrenbach FJ, Pohle HD. Association between *Staphylococcus aureus* nasopharyngeal colonization and septicemia in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:985-989.
- [73] Institut RK. Kommentar zu den "Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen". *Epidemiol Bull* 2008;42:363 - 364.
- [74] Laupland KB, Church DL, Mucenski M, Sutherland LR, Davies HD. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis* 2003;187:1452-1459.
- [75] Ogston A. Micrococcus Poisoning. *J Anat Physiol* 1882;17:24-58.
- [76] Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003;111:1265-1273.
- [77] Matsuoka M. [Study of macrolide, lincosamide, and streptogramin B antibiotics resistance in *Staphylococcus aureus*]. *Yakugaku Zasshi* 2000;120:374-386.
- [78] Mlynarczyk A, Mlynarczyk G, Bardowski J, Osowiecki H. Chromosomal localization of resistance to fosfomicin and aminocyclitol antibiotics in hospital strains of *Staphylococcus aureus*. *Acta Microbiol Pol* 1985;34:145-154.
- [79] Castanheira M, Watters AA, Bell JM, Turnidge JD, Jones RN. Fusidic acid resistance rates and prevalence of resistance mechanisms among *Staphylococcus* spp. isolated in North America and Australia, 2007-2008. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3614-3617.
- [80] Prabhu K, Rao S, Rao V. Inducible Clindamycin Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolated from Clinical Samples. *J Lab Physicians* 2011;3:25-27.

- [81] Villar M, Marimon JM, Garcia-Arenzana JM, de la Campa AG, Ferrandiz MJ, Perez-Trallero E. Epidemiological and molecular aspects of rifampicin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from wounds, blood and respiratory samples. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:997-1000.
- [82] Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:781-791.
- [83] Maple PA, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W. World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1989;1:537-540.
- [84] Chambers HF. Coagulase-negative staphylococci resistant to beta-lactam antibiotics in vivo produce penicillin-binding protein 2a. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1919-1924.
- [85] Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135-136.
- [86] Hardy KJ, Hawkey PM, Gao F, Oppenheim BA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the critically ill. *Br J Anaesth* 2004;92:121-130.
- [87] . *Hessisches Ärzteblatt*, 2008:707 - 709.
- [88] Meyer E, Ziegler R, Mattner F, Schwab F, Gastmeier P, Martin M. Increase of patients co-colonised or co-infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Infection* 2011.
- [89] Mortimer EA, Jr., Wolinsky E, Gonzaga AJ, Rammelkamp CH, Jr. Role of airborne transmission in staphylococcal infections. *Br Med J* 1966;1:319-322.
- [90] Speck WT, Driscoll JM, Polin RA, Rosenkranz HS. Effect of bacterial flora on staphylococcal colonisation of the newborn. *J Clin Pathol* 1978;31:153-155.
- [91] Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-291.
- [92] Healy CM, Hulten KG, Palazzi DL, Campbell JR, Baker CJ. Emergence of new strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2004;39:1460-1466.
- [93] Graham PL, 3rd, Morel AS, Zhou J, Wu F, Della-Latta P, Rubenstein D, Saiman L. Epidemiology of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:677-682.
- [94] Healy CM, Palazzi DL, Edwards MS, Campbell JR, Baker CJ. Features of invasive staphylococcal disease in neonates. *Pediatrics* 2004;114:953-961.
- [95] Toledano H, Schlesinger Y, Raveh D, Rudensky B, Attias D, Eidelman AI, Yinnon AM. Prospective surveillance of vancomycin-resistant enterococci in a neonatal intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:282-287.
- [96] Seybold U, Halvosa JS, White N, Voris V, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of community origin in intensive care nurseries. *Pediatrics* 2008;122:1039-1046.
- [97] Jimenez E, Fernandez L, Marin ML, Martin R, Odriozola JM, Nueno-Palop C, Narbad A, Olivares M, Xaus J, Rodriguez JM. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol* 2005;51:270-274.
- [98] Saiman L, Cronquist A, Wu F, Zhou J, Rubenstein D, Eisner W, Kreiswirth BN, Della-Latta P. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:317-321.

- [99] Eckhardt C, Halvosa JS, Ray SM, Blumberg HM. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the neonatal intensive care unit from a patient with community-acquired disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:460-461.
- [100] Malik RK, Montecalvo MA, Reale MR, Li K, Maw M, Munoz JL, Gedris C, van Horn K, Carnevale KA, Levi MH, Dweck HS. Epidemiology and control of vancomycin-resistant enterococci in a regional neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:352-356.
- [101] Sherer CR, Sprague BM, Campos JM, Nambiar S, Temple R, Short B, Singh N. Characterizing vancomycin-resistant enterococci in neonatal intensive care. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1470-1472.
- [102] (CDC) CfDCAp. Nosocomial enterococci resistant to Vancomycin-United States 1989 - 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:597 - 599.
- [103] Chowdhury MN, Kambal AM. An outbreak of infection due to *Staphylococcus aureus* phage type 52 in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 1992;22:299-305.
- [104] Eriksson M, Melen B, Myrback KE, Winbladh B, Zetterstrom R. Bacterial colonization of newborn infants in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Scand* 1982;71:779-783.
- [105] Miedema CJ, Kerkhof M, Arends JP, Bergman KA, Kimpen JL. Risk factors for colonization with enterococci in a neonatal intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:53.
- [106] Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:577-581.
- [107] Long MN, Wickstrom G, Grimes A, Benton CF, Belcher B, Stamm AM. Prospective, randomized study of ventilator-associated pneumonia in patients with one versus three ventilator circuit changes per week. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:14-19.
- [108] Han JN, Liu YP, Ma S, Zhu YJ, Sui SH, Chen XJ, Luo DM, Adams AB, Marini JJ. Effects of decreasing the frequency of ventilator circuit changes to every 7 days on the rate of ventilator-associated pneumonia in a Beijing hospital. *Respir Care* 2001;46:891-896.
- [109] Joshi N, Milfred, D., Caputo, G. Vancomycin-resistant enterococci: a review. *Infectious Disease in Clinical Practice* 1996;5:528 - 537.
- [110] Vonberg RP, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Zuschneid I, Ruden H, Behnke M, Gastmeier P. How often do asymptomatic healthcare workers cause methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreaks? A systematic evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1123-1127.

10. Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotika
Abb.	Abbildung
AB Mu	Antibiotika Mutter
AmpCefAmi	Ampicillin/Cefotaxim/Amikacin
AmpTob	Ampicillin/Tobramycin
AmpTobAmi	Ampicillin/Tobramycin/Amikacin
AmpTobCef	Ampicillin/Tobramycin/Cefotaxim
ausw.	auswärtig
BK	Blasen Katheter
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CaMRSA	Community acquired Methcillin- resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
CC17	Clonal Complex 17
CPAP	Continuous Positive Air Pressure
CRP	C- reaktives protein
d.h.	das heißt
EARRS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
<i>E.</i>	Enterococcus
Enterococcus sp.	Enterococcus specie
Enterococcus spp.	Enterococcus species
ESBL	Extended Spectrum Beta Lactamase
ESP	Enterococcal Surface Protein
g	Gramm
Geburtsgew.	Geburtsgewicht
ggf.	gegebenenfalls
HaMRSA	Hospital acquired Methicillin- resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
HLAR	High Level Aminoglycoside Resistance
HNO	Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde
KI	Konfidenzintervall

Kontr.	Kontrollgruppe
m	männlich
MB	maschinelle Beatmung
MIC	Minimum Inhibitory Concentration (minimale Hemmkonzentration)
Mittelw.	Mittelwert
MLST	Multilocus - Sequenztypisierung
MS	Magensonde
NaCl	Natrium-Chlorid
NK	Nierenkatheter
OP	Operation
ORSA	Oxacillin- resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
PBP	Penicillin- bindendes Protein
PVK	periphervenöser Katheter
RKI	Robert Koch Institut
RR	Relatives Risiko
SSW	Schwangerschaftswochen
S.	<i>Staphylococcus aureus</i>
SCCmec	Staphylococcal Cassette Chromosomemec
Sec. caes.	Sectio caesarea
SSSS	Staphylococcal Scaled Skin Syndrome
Stdabw.	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TD	Thoraxdrainage
TSST 1	Toxic Shock Syndrome Toxin 1
VISA	Vancomycin- intermediär sensibler <i>S. aureus</i>
VRE	Vancomycin- resistente Enterokokken
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
ZVK	zentralvenöser Katheter

11. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. vet. habil. Peter Heeg danke ich für die Annahme als Doktorandin in seiner Abteilung und für die Überlassung des Themas, die anregende Kritik sowie die sehr gute Betreuung.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Dr. Patrick Weissgerber bedanken, der mir immer mit viel Geduld und großem Engagement bei der Betreuung im Rahmen dieser Arbeit zur Seite stand.

Herrn Dr. Rangmar Goelz (Neonatologie Tübingen) danke ich für die zahlreichen Ratschläge und freundliche Unterstützung bei meiner Arbeit.

Frau Jutta Schröder (Neonatologie Tübingen) danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Organisation und Beschaffung von Patientenakten.

Frau Wilma Schmid danke ich für die ausgiebige Hilfe und Beratung in statistischen Fragen.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern Anita Walz-Bauer und Gerhard Bauer sowie bei meinem Bruder Mathias Bauer bedanken, die immer für mich da waren und mich mit großem Engagement auf meinem bisherigen Ausbildungsweg begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund Herrn Felix Girrbaach für seine liebevolle Unterstützung, seine unermüdliche Ausdauer beim Korrekturlesen und seine unendliche Motivation.

12. Lebenslauf

Name	Ulrike Wilma Bauer
Geburtsdatum	12.02.1983
Geburtsort	Freudenstadt

Schulbildung

1989 – 1993	Grundschule Simmersfeld
1993 – 2002	Christophorus Gymnasium Altensteig
Juni 2002	Abitur

Studium

seit WS 2005/06	Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
31.05 2011	Ärztliche Prüfung (Zweiter Abschnitt)