

6 Diskussion

Klonale Zuordnung der isolierten S.m.-Stämme und ihre Qualifikation als Erreger nosokomialer Infektionen

Der seit 1993 erneute gehäufte Nachweis von S.m. in der neonatologischen Abteilung und auf der kinderkardiologischen Station der Charité war Anlass für vorliegenden Untersuchungen.

Vorhergehende Ausbrüche waren 1985/86 mittels Plasmidmusteranalyse^{15, 47} und zwischen 1988 und 1992 mittels PCR und PFGE²⁰ untersucht worden. Da phänotypische Typisierungsverfahren oft nur ungenügend diskriminieren und häufiger nicht reproduzierbar sind, bevorzugten wir, wie bereits bei den vorausgehenden Ausbrüchen eine genotypische Methode.

Wir entschieden uns für die Anwendung der Pulsfeldgelelektrophorese. Sie hatte sich am Institut für Mikrobiologie der Charité bereits bei der Untersuchung von S.m.-Ausbrüchen bewährt²⁰ und wird auch von anderen Untersuchern als effektive und genaue Methode zur Typisierung von S.m. empfohlen.^{5, 80, 138}

Im Beobachtungszeitraum wurden auf dieser Grundlage 222 Patienten 8 Klone zugeordnet. Gleichzeitig ließen sich bei 10 Patienten S.m.-Einzelstämme nachweisen.

Dieses Nebeneinander unterschiedlicher Stämme der Spezies S.m. auf einer Station wurde von Bollmann¹⁵, Buchholz²⁰, Hoyer⁶⁷ und Sarvikivi¹¹⁰ ebenfalls beschrieben.

Im Unterschied zu Bingen¹² und Traub¹³³ war bei uns kein Patient mit genotypisch verschiedenen Stämmen besiedelt. Trotz der gleichzeitigen Existenz unterschiedlicher genotypischer Varianten im Klinikbereich war jedes Kind nur mit Stämmen eines Klones kolonisiert.

Unter den 8 Klonen dominierten Klon 1, 2 und 3. 88,8% aller Patienten wiesen Isolate dieser Subtypen auf.

Hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der 8 Klone wurde Klon 1 zwischen April 1993 und Juni 1994 am häufigsten erstisoliert. Klon 2 wurde zwar schon seit Mai 1993 vereinzelt nachgewiesen, bestimmte das epidemiologische Geschehen aber erst seit Dezember 1993 bei gleichzeitigem Rückgang des Erstnachweises von Klon 1. Ähnliches ließ sich bei Klon 3 beobachten, der im April 1994 erstmalig auffiel und erst seit April 1995 mit

Rückgang des Erstnachweises von Klon 2 auslösendes Agens eines weiteren Ausbruchs von nosokomialen Infektionen darstellte.

Klon 4 und 5 wurden nahezu zeitgleich neben den Klonen 1 und 2 nachgewiesen. Stämme des Klones 4 wurden im Zeitraum von März bis Mai 1995 bei 4 Kindern der neonatologischen Abteilung isoliert.

Klon 5, der vermutlich aus dem Krankenhaus Friedrichshain übertragen wurde, war ebenfalls nur über den kurzen Zeitraum von Februar bis März 1995 bei 3 Kindern nachweisbar. Es ist zu vermuten, dass sich Klon 4 und 5 nur im engen Umkreis ausbreiteten und so nach 3 bzw. 2 Monaten keine neuen Infektionen auftraten.

Klon 7, der von Januar 1993 bis Juli 1993 noch bei 4 Kindern erstisoliert wurde, entsprach dem Klon, der von August 1988 bis April 1992 bereits zum Ausbruch von nosokomialen Infektionen geführt hatte.

Im Unterschied zu den beschriebenen Klonen hatten Klon 6 und 8 keine Verbindung zur neonatologischen bzw. kinderkardiologischen Abteilung. Klon 6 war nur auf der Station 7 nachweisbar und Klon 8 auf der Intensivtherapiestation 1.

Damit handelte es sich also nicht um ein einheitliches epidemiologisches Geschehen. Vielmehr unterstreicht die Vielfalt der Klone die Notwendigkeit der genotypischen Typisierung von Keimen, um ihre Bedeutung für die Entwicklung von nosokomialen Infektionen zu erkennen.

Aus welchen Gründen die sporadisch aufgetretenen Einzelstämme als auch Klon 4, 5 und 7 nicht zu epidemiologisch relevanten Ausbrüchen führten wie Klon 1, 2 und 3, konnte nicht geklärt werden. Nach unserer Einschätzung wären sie, zumindestens aufgrund ihrer Antibiotikaresistenz, nicht weniger qualifiziert gewesen.

Die lange Persistenz von Hospitalstämmen im Klinikmilieu^{5, 63, 140, 141} lässt sich anhand des Auftretens von Klon 7 am besten belegen, da dieser Klon über den Zeitraum von fünf Jahren immer wieder bei Patienten der Neonatologie isoliert wurde. Während er zwischen August und April 1992 zu Ausbrüchen von nosokomialen Infektionen führte, handelte es sich später um sporadische Nachweise.

Entsprechend der Beobachtung von Lai⁷⁴, der die Dominanz eines S.m.-Klons bei initialem Vorhandensein mehrerer genotypisch Varianten beschrieb, gewannen die Klone 1, 2 und 3 in zeitlicher Abfolge als Erreger nosokomialer Infektionen epidemiologische Bedeutung. Wie Klon 7 waren sie über lange Zeit im Stationsmilieu nachweisbar. Klon 1 führte über 15 Monate, Klon 2 über 27 Monate und Klon 3 über 17 Monate hinweg zu Neuinfektionen. Die Persistenz des jeweiligen Klones reichte aber

mit Sicherheit über diese Zeiträume hinaus, denn der Fortbestand von S.m. beim besiedelten Kind fand bei den genannten Zahlen keine Berücksichtigung. In unsere Untersuchungen ging zeitlich der Erstnachweis des S.m.-Stammes ein. Wir beobachteten, dass alle Kinder, die einmal mit S.m. besiedelt waren, es während des gesamten stationären Aufenthaltes auch blieben. Mc Cormack⁸² untersuchte den Besiedlungsstatus nach Entlassung aus dem Krankenhaus und zeigte, dass fast alle Kinder den Keim innerhalb von 4 Wochen danach verloren. Im Gegensatz dazu war er bei Smith¹¹⁷ in der Hälfte der Fälle noch 12 Wochen nach Entlassung nachweisbar. Eine erneute Isolierung des Epidemiestammes bei Wiederaufnahme des Patienten wurde von Luzzaro⁸⁰ und Vigeant¹³⁸ berichtet, bei Luzzaro⁸⁰ sogar nach dem Intervall von einem Jahr. Damit gewinnen S.m.-Epidemiestämme durch ihre lange Persistenz im Klinikmilieu und die fortdauernde Kolonisation des Patienten an Bedeutung und müssen als mögliches Langzeitreservoir für spätere Ausbrüche angesehen werden.

Nach Fryklund et al.³⁹ kommt es zu Ausbrüchen mit hoher Infektionsrate, wenn bei einem Stamm hohe Virulenz und Kolonisierungsfähigkeit vereint sind. Heuck⁶⁴ sieht in der Virulenz als Maß der Ausbreitungsfähigkeit eines Stammes die entscheidende Ursache für die Entstehung einer Epidemie. Gleichzeitig betont sie die Bedeutung der Mehrfachresistenz.

Betrachtet man unter diesen Gesichtspunkten die drei Klone, die zu den drei aufeinanderfolgenden Ausbrüchen führten, zeichnet sie ihre Mehrfachresistenz aus. Auf sie wird im weiteren Verlauf noch gesondert eingegangen.

Das Vorhandensein von Virulenzfaktoren wie Hämolytine, Siderophore, Serumresistenz, Fimbrien, Lipase-Lecithinase-Aktivität, Proteasen, Hydrophobizität usw. wurde bei unseren Stämmen nicht untersucht. Talaska, der potentielle Virulenzmerkmale bei S.m. im Rahmen eines Ausbruchs bearbeitete, kam zu der Einschätzung, dass „keine dieser phänotypischen Eigenschaften eine bedeutende Rolle bei der Pathogenität von S.m. bei Neugeborenen spielt, sondern die speziesspezifischen Eigenschaften in ihrer Kombination hinreichend pathogene Potenz vermitteln.“¹²⁴

Die Tatsache, dass jedes dritte Kind der etwa 96 Neugeborenen unter 1000g im Beobachtungszeitraum mit S.m. besiedelt war, lässt bei Klon 1, 2 und 3 einen hohen Kolonisierungsgrad vermuten.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass alle drei Klone als Hospitalstämme qualifiziert waren, denn sonst wären auch sie sporadische Fälle geblieben und nicht infektiöses Agens von Ausbrüchen geworden.

Wir schließen uns der Meinung Fryklunds ⁵⁴ an, der die Dominanz eines Klons darin begründet sieht, dass er im Krankenhaus vorhanden und ständig überrepräsentiert ist bei gleichzeitiger hoher Übertragungsrate durch Fähigkeit zur Verbreitung und Besiedlung, Selektion durch Antibiotikatherapie und fehlende Einhaltung der Hygienerichtlinien. Damit ist die epidemiologische Situation des Infektionserregers eine andere als unter Normalbedingungen.

Mit abnehmenden Neuinfektionen durch Klon 1 gewann Klon 2 einen Selektionsvorteil und konnte einen erneuten Ausbruch hervorrufen. Noch deutlicher wird dieses Verhalten beim Wechsel zwischen Klon 2 und 3.

Der Ausbruch durch Klon 1 begann im Monat April 1993 und hatte im Juni 1993 mit 9 Neuinfektionen pro Monat seinen Höhepunkt.

Stämme des Klones 2 wurden erstmalig im Mai 1993 nachgewiesen und riefen im Monat Januar 1994 die meisten Neuinfektionen hervor.

Klon 3 wurde im April 1994 erstmalig isoliert und hatte im Monat November 1995 mit 17 die höchste Anzahl von Neuinfektionen.

Hammer ⁵⁹ beobachtete zwischen 1977 und 1982 ein Wiederauftreten von *Serratia marcescens* im Bereich der Neugeborenenintensivstation der Charité im Zweijahresrhythmus mit jeweiligem Beginn im Herbst. In den folgenden Jahren ließ sich entsprechend der Literatur ^{14, 15, 20} und den eigenen Beobachtungen ein solcher Rhythmus nicht mehr finden. Wahrscheinlich war *S.m. fast* durchgängig im Bereich der Neonatologischen Abteilung nachweisbar, teils sporadisch, teils als Agens von Ausbrüchen.

Für die Tatsache, dass alle drei Ausbrüche in den Monaten April/ Mai ihren Anfang nahmen, fanden wir keine Erklärung seitens des Stationsablaufes oder des Therapieregimes.

In der Literatur wird bei Hospitalstämmen die Tendenz zur Ausbreitung in andere Klinikbereiche beschrieben. ^{20, 64, 69, 71, 80} Hinsichtlich dieser Eigenschaft nahm Klon 1 im Vergleich mit Klon 2 und 3 eine Sonderstellung ein.

Mit großer Wahrscheinlichkeit war Klon 1 von der Kinderkardiologischen Abteilung auf die Neonatologie übertragen worden. Dafür sprach, dass das Kind, bei dem erstmalig der Subtyp 1 isoliert worden war, primär auf der Kinderkardiologie behandelt und erst

postoperativ auf die Neo 1 verlegt worden war und der gleiche Subtyp mehrfach bei Patienten der kinder-kardiologischen Station isoliert wurde, die keinerlei Kontakt zur Neonatologischen Abteilung hatten.

Obwohl sich alle drei Klone im Bereich der Neonatologie ausbreiteten und auch während der Dominanz der Epidemiekclone 2 und 3 Patientenverlegungen zwischen beiden Abteilungen stattfanden, spielten Klon 2 und 3 keine Rolle für die kinder-kardiologische Abteilung.

Diese Beobachtung verstärkt die Vermutung, dass der Überrepräsentanz eines Klones eine wesentliche Rolle bei der Entstehung eines Ausbruchs zukommt. Mit großer Wahrscheinlichkeit nahmen Klon 2 und 3 diese Stellung auf der Kinderkardiologie nie ein und blieben hinsichtlich ihrer Ausbreitung auf die Neonatologie begrenzt. Klon 1 war von Anfang an auf der Kinderkardiologischen Abteilung überrepräsentiert, konnte aber gleichzeitig aus unterschiedlichen Gründen einen Ausbruch nosokomialer Infektionen auf der Neonatologie hervorrufen.

6.1 Antibiotikaresistenz

In der Vergangenheit wurden wiederholt Ausbrüche nosokomialer Infektionen durch multiresistente S.m.-Stämme beschrieben.^{25, 26, 44, 80, 115, 136}

Die WHO hat die ständige Zunahme antibiotikaresistenter Krankheitserreger als eine große Herausforderung für die Medizin bezeichnet.¹⁴⁵

S.m. gilt als guter Rezeptor für Resistenzfaktoren anderer Enterobakterien. Talaska¹²⁴ sieht in der Aufnahme von Plasmiden eine schnelle Anpassung an den Selektionsdruck und die Möglichkeit zur Unterwanderung der Therapie.

Die Selektion multiresistenter Keime ist mit dem breiten Antibiotikaeinsatz assoziiert. Diese These wird auch durch die Beobachtung Talaskas¹²⁴ unterstrichen, der bei den untersuchten Umweltisolaten eine Sensibilität gegenüber den meisten Antibiotika feststellte. Nicht nur die „Zielerreger“ von Antibiotika werden betroffen, sondern immer auch die Besiedlungsflora. Resistenzentwicklungen der zumeist apathogenen Besiedlungsflora werden erst dann relevant, wenn übertragbare Resistenzgene die Infektionserreger erreichen bzw., wie in unserem Fall, der Makroorganismus ausgesprochen abwehrgeschwächt ist. Damit verwundert es nicht, dass multiresistente Keime insbesondere auf Intensivtherapieeinheiten, Frühchen- und

Neugeborenenabteilungen als auch auf onkologischen Stationen ein ernstes Problem darstellen.

Alle drei Klone, die im Beobachtungszeitraum in zeitlicher Abfolge als Erreger von Ausbrüchen dominierten, zeigten eine Mehrfachresistenz. Damit waren sie für nosokomiale Infektionen qualifiziert und erlangten möglicherweise einen Selektionsvorteil

Die Antibiotikaresistenz von Bakterien entsteht laut Wiedemann¹⁴⁵ nicht durch schnelle Selektion von resistenten Erregern aus der Erregerpopulation, sondern sie ist üblicherweise ein extrem langsamer Vorgang.

Der Nachweis der Kolonisation mit einem der multiresistenten Epidemiekclone könnte die Folge der Selektion resistenter Keime in der körpereigenen Flora aufgrund vorausgegangener Antibiotikatherapie sein. Das beträfe dann aber nur 67% aller Patienten, denn nur diese Gruppe wurde vor Besiedlung mit S.m. antibiotisch behandelt. Gleichzeitig stellt der Krankenhausaufenthalt an sich schon ein Risiko dar, da man den Kontakt mit resistenten Hospitalkeimen oft nicht verhindern kann.

Unter den Isolaten stellten sich die Stämme des Klones 2 hinsichtlich ihres Resistenzmusters am problematischsten dar. Da Luzzaro⁸⁰ die Schwierigkeiten bei der Erregereradikation in ihrer Antibiotikaresistenz begründet sieht, wäre auch erklärbar, dass Klon 2 über 27 Monate Neuinfektionen hervorrufen konnte und damit deutlich länger als Klon 1 mit 15 Monaten und Klon 3 mit 17 Monaten zur Kolonisation neuer Patienten führte.

Im Hinblick auf die eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten bei Infektionen mit multiresistenten Stämmen, kommt Maßnahmen zur Begrenzung der Resistenzentwicklung wie „verlässliche mikrobiologische Daten, möglichst Behandlung nach Antibiogramm, sinnvolle empirische, adäquate Therapie und vor allem auch dem Verzicht auf Antibiotika bei fraglicher Indikation“ eine große Bedeutung zu.¹⁴⁵

6.2 S.m.-Ausbrüche- Infektionsquellen und Übertragung

Mittels der Pulsfeldgelelektrophorese konnte die genetische Identität der isolierten S.m.–Stämme analysiert werden. Dementsprechend erfolgte die klonale Zuordnung. Mitglieder eines Klons, die unabhängig vom Ort oder Zeitpunkt ihrer Isolierung über identische phänotypische und genotypische Merkmale verfügen, stammen von einer Zelle ab und sind von anderen Stämmen der gleichen Spezies zu unterscheiden.

Die S.m.–Stämme von 206 Kindern ließen sich drei unterschiedlichen Klonen zuordnen. Es handelte sich um drei zeitlich aufeinanderfolgende Ausbrüche. Hinsichtlich der Prävention nosokomialer Infektionen kommen der Überwachung der bakteriellen Flora und ihrer Antibiotikaresistenz große Bedeutung zu. Im gleichen Maße sind aber Erkenntnisse über die Quelle und die Übertragung der Infektion nötig, um Infektionsketten und große Ausbrüche von Erkrankungen zu vermeiden.

Halle ⁵⁵ teilt die nosokomialen Infektionen der Neonatalperiode entsprechend des Keimreservoirs in endogene und exogene Infektionen ein. Dementsprechend versuchten wir mittels der Umgebungsuntersuchungen den exogenen Weg durch Bakterienstämme im Umfeld des Patienten, die durch Kontakt (Arzt-Patient, Schwester-Patient, kontaminierte Instrumente usw.) übertragen werden, abzuklären.

In der Literatur wurden unter anderem eine Propofolspritze ⁹, ein Bronchoskop ^{114, 136}, Creme ¹²¹, alkoholfreie Chlorhexidinlösung ¹³⁸, antiseptische Seife ⁸⁴, Inhalationslösung ¹³⁸, ein Druckabnehmer eines Pulmonalarterienkatheters ¹⁴⁰, ein Absaugtubus ⁹⁴, Teile eines Ionometers und eines Blutgasanalysators ⁹⁴, eine Seifenflasche ⁵, ein Inkubator ⁶⁹, ein Babybett ⁵³, Beatmungszubehör ^{15, 26, 53} und ein Stethoskop ¹⁵ als mögliche Infektionsquelle eines epidemischen Ausbruchs durch S.m. beschrieben. Bei einer Vielzahl von Ausbrüchen ließ sich trotz ausführlicher Umgebungsuntersuchungen keine Infektionsquelle identifizieren. ^{12, 24, 34, 59, 88, 102, 117, 132, 141}

Auch im Rahmen unserer Untersuchungen blieben alle Kulturen aus der Umgebung der Patienten hinsichtlich des Nachweises einer Infektionsquelle negativ. Ebenso verhielt es sich mit den Rachen-, Nasen-, Hand- und Stuhlabstrichen des Personals. Das entspricht den Ergebnissen Bingens ¹² und Wake's ¹⁴¹, denen auch beim Personal kein positiver Keimnachweis gelang. Das bedeutet aber keinesfalls, dass die Hände des Personals bei der Übertragung von Hospitalstämmen keine Rolle spielten. Vielmehr zeigte sich in den negativen Abklatschkulturen der Hände des Personals eine

ordnungsgemäße Durchführung der Händedesinfektion nach Kontakt mit dem besiedelten Patienten. Ohne diese konnte man, wie in Abbildung 11 dargestellt, ein reichliches Wachstum von S.m. beobachten.

Wir schließen uns der Meinung Hejasis ⁶³, Jangs ⁶⁹ und v. Ogtrops ⁹⁴ an, die in den zeitweise besiedelten Händen des Personals den Hauptweg für die Übertragung von nosokomialen Spezies sehen und von einer einzelnen Quelle ausgehende Ausbrüche als selten erachten. In diesem Sinne müsste auch bei positivem Keimnachweis von Gegenständen in der Patientenumwelt die Möglichkeit einer sekundären Kontamination durch die Hände des Personals in Betracht gezogen und ihre Rolle als Infektionsquelle kritisch überprüft werden. Geht man von den Händen des Personals als Übertragungsvehikel aus, gewinnt der kolonisierte Patient als Erregerreservoir entscheidende Bedeutung. In der Literatur wird dabei die Rolle des besiedelten Gastrointestinaltraktes als mögliche endogene Infektionsquelle hervorgehoben. ^{10, 36}

Wir konnten für 87 Kinder Aussagen hinsichtlich der Kolonisation des Gastrointestinaltraktes treffen. Bei der Hälfte der Kinder war er zum Zeitpunkt des Erstnachweises von S.m. mit dem gleichen Epidemiestamm besiedelt. Bei 23 weiteren Patienten wurden die Stuhlkulturen während des Klinikaufenthaltes positiv.

Ähnliches beschreibt Arbo ⁴, der bei 27,2% eine primäre gastrointestinale Besiedlung und bei 38,4% seiner Fälle eine vorausgehende Kolonisation an anderer Stelle beobachtete. Diese Daten widersprechen den Auffassungen Descheemaekers ³⁰ und Dinkels ³¹, die eine primäre Besiedlung des Gastrointestinaltraktes postulieren. Fleisch ³⁶ fand innerhalb von 24 Stunden nach stationärer Aufnahme bei seinen Patienten positive Stuhlkulturen und Berthelot ¹⁰ wies den entsprechenden Epidemiestamm kurz nach der Geburt im Stuhl der Neugeborenen nach. Es ist nicht exakt bekannt, wie und wann der Darm kolonisiert wird und welche Rolle die epidemische Situation im jeweiligen Klinikmilieu spielt. Möglicherweise erfolgt die Übertragung durch die Berührung des Mundes oder des Rektums im Rahmen der Pflege, Diagnostik oder Therapie mit zuvor durch den Kontakt mit Sekreten oder Exkreten kontaminierten Händen.

Studien haben gezeigt, dass der Gastrointestinaltrakt Neugeborener nach der Geburt steril ist. ²⁶ Kurz nach der Geburt entwickelt sich durch die mütterliche Vaginal-, Fäkal-, Haut- und Umgebungsflora eine physiologische bakterielle Besiedlung. Prätermgeborene, untergewichtige Neugeborene werden wie die Kinder mit intensivmedizinischer Behandlungsnotwendigkeit nach der Geburt von der Mutter

getrennt. Mechanismen der Kolonisationsresistenz wie Übernahme der mütterlichen Normalflora, Einstellung eines sauren pH-Wertes im Darm durch *Lactobacillus* und sekretorisches Ig A sind mangelhaft. Gleichzeitig wird das Neugeborene in der Klinik mit einer Flora konfrontiert, die sich durch Virulenz und Antibiotikaresistenz auszeichnet. Unter intensivmedizinischen Bedingungen gibt es außerdem beträchtliche Unterschiede bezüglich der Kinetik und Art der Besiedlung des Gastrointestinaltraktes je nach Ernährungsmethode, Antibiotikatherapie usw. Mehrere Autoren^{4, 37} vertreten die Meinung, dass Hospitalstämme mit dem Aufnahmezeitpunkt im Gastrointestinaltrakt präsent sind, aber erst durch die Unterdrückung der normalen Darmflora durch Antibiotika klinische Bedeutung erlangen. Hinsichtlich der Ernährungsmethode sind naso-jejunale Sonden z.B. mit einer höheren Anzahl von Bakterien im Dünndarm verbunden. Muttermilchernährung hingegen soll das Auftreten von Infektionen verringern.¹⁴⁴

Die Angaben zur Häufigkeit des Nachweises des Epidemieerregers in der Stuhlkultur schwanken bei S.m. zwischen 33%⁵⁰ und 95%.¹¹¹ Fryklund³⁹ gibt 54% an. Im Gegensatz zum Neugeborenen ist der S.m.-Nachweis im Stuhl beim Erwachsenen häufig negativ.⁹⁴

Wir wiesen bei 75,8% der Patienten während des stationären Aufenthaltes S.m. im Stuhl nach. Übereinstimmend mit einer Vielzahl von Untersuchern^{26, 39, 40, 111} sehen wir im kolonisierten Gastrointestinaltrakt ein Reservoir von S.m.-Hospitalstämmen, die Infektionen auf Früh- und Neugeborenenstationen hervorrufen können.

In diesem Zusammenhang gewinnt der endogene Infektionsweg an Bedeutung.

Laut Bingen¹² können beim immungeschwächten Patienten Bakterien vom Gastrointestinaltrakt in den Blutkreislauf gelangen, wenn die Bakterienpopulation eine ausreichend hohe Konzentration im Darm erreicht. Handrick⁶⁰ beobachtete, dass die Kolonisation und Adhäsion auf Haut- und Schleimhäuten der Invasion von Keimen mit Auslösung einer systemischen Infektion vorausgeht. Scheld¹¹² und Lode⁷⁹ sehen mit der Besiedlung des Gastrointestinaltraktes die Möglichkeit der Aspiration oder retrograden Keimausbreitung in den Pharynx und damit die Gefahr der Entstehung einer Pneumonie.

Diese Art der Selbstinfektion ist gerade für das immungeschwächte und intensivtherapierte Kind vorstellbar, kann aber nicht der einzige Weg der Infektion sein. Zu dieser Schlussfolgerung kommen wir deswegen, weil der Gastrointestinaltrakt nur bei der Hälfte der Patienten bei Erstnachweis von S.m. besiedelt war. Für die andere

Hälfte muss es also einen anderen Infektionsmodus gegeben haben. Seine Identifikation gelang jedoch nicht.

Die Rolle der Frauenmilch als mögliche Infektionsquelle wird in der Literatur mehrfach erwähnt und unterschiedlich diskutiert.^{36, 82, 124} McCormack⁸² und Talaska¹²⁴ beobachteten eine Kolonisation der Mamillen stillender Mütter und führten diese auf den direkten Kontakt beim Stillen mit dem bereits oropharyngeal kolonisierten Kind zurück. Wir wiesen in mehreren Muttermilchproben einer Frau Stämme des Klonen 2 nach. Ihr Kind, das auf der Neonatologischen Intensivstation behandelt wurde, wies eine Kolonisation mit dem gleichen Epidemiestamm auf. Das Kind erhielt die Muttermilch über eine Ernährungssonde. Damit entfiel die Möglichkeit einer direkten Infektion beim Stillen. Mit großer Wahrscheinlichkeit wurde die Muttermilch beim Abpumpen kontaminiert und ist Folge einer mangelhaft durchgeführten Händedesinfektion der Mutter nach dem Kontakt mit ihrem besiedelten Kind.

Den Herkunftsort der Stämme des Klonen 1 vermuten wir auf der kinderkardiologischen Station. Mittels Patientenverlegung erreichten diese dann die neonatologische Abteilung.

Das Kind, bei dem erstmalig Subtyp 2 isoliert werden konnte, wurde im Kreissaal der Charité entbunden und anschließend auf die Abteilung Neonatologie verlegt. Als Überträger des neuen Epidemieklonen in die neonatologischen Stationen käme es nur in Betracht, wenn es im Kreissaal mit diesem kolonisiert worden wäre. Da dieser Subtyp bisher nicht im Bereich der Charité nachweisbar war, ist dieser Weg wenig wahrscheinlich. Vorstellbar wäre, dass der Subtyp 2 durch einen anderen Patienten übertragen wurde, dieser aber aus unterschiedlichen Gründen keine S.m.-Kulturen hatte. Auf welchem Weg letztendlich die Besiedlung des ersten Kindes mit Klon 2 geschah, konnte nicht geklärt werden.

Klon 3 wurde mit großer Wahrscheinlichkeit bei der Verlegung eines mit S.m. besiedelten Kindes aus einem Fremdkrankenhaus eingeschleppt.

Alle drei Klone konnten sich zeitlich versetzt als Hospitalstamm etablieren

Die Anzahl der monatlichen Neuinfektionen schwankte stark. Einen Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Beginn der jeweiligen Epidemien bzw. ihrem Höhepunkt und personeller Unterbesetzung aufgrund von Feiertagen und Haupturlaubszeiten konnten wir im Gegensatz zu Talaska¹²⁴ nicht eindeutig nachweisen.

Die lange Persistenz der drei Klone setzt ein Keimreservoir und Infektketten voraus.

Wir halten, wie andere Autoren^{12, 15} auch, das symptomlos besiedelte Kind für das Hauptreservoir der Hospitalflora. Obwohl wir nur die Kolonisation des Gastrointestinaltraktes näher untersuchten, betrachten wir den Nasen-Rachenraum, den Urogenitaltrakt und die Haut bei Nachweis ihrer Besiedlung mit dem Hospitalstamm als weitere Keimreservoir. Letztendlich erfolgte die Übertragung der Keime wahrscheinlich über die Hände des Personals. Zu der gleichen Auffassung gelangten auch andere Untersucher bei der Aufdeckung des Infektionsmodus von Ausbrüchen durch S.m..^{26, 40, 94, 115}

V. Ogtrop⁹⁴ beobachtete selten eine langdauernde Händebesiedlung, bemerkte aber häufig eine kurzzeitige Erregerpersistenz. Bei mehr als 100 Kontakten in 24 Stunden zwischen Patient und Personal auf einer Neugeborenen-Intensivtherapiestation^{46, 117} wären häufige Übertragungen möglich.

In diesem Zusammenhang kommt der Händedesinfektion größte Bedeutung in der Vorbeugung nosokomialer Infektionen zu. Gould⁴⁶ und Sproat¹¹⁸ kommen bei der Beobachtung des Verhaltens des Personals zu der Einschätzung, dass die Händedesinfektion aber zu selten, oft ineffektiv und mit mangelhafter Technik durchgeführt wird. Bei den vielen Kontakten zwischen Patienten und Personal im Rahmen der Intensivpflege, die für den größten Teil unserer Patienten erforderlich war, ist aber jeder Fehler in der Händedesinfektion schwerwiegend. Ursachen für die mangelhafte Durchführung der Händedesinfektion sieht Gould⁴⁶ sowohl in der zu geringen Priorität der Infektionsvermeidung unter dem medizinischen Personal als auch in praktischen Schwierigkeiten wie Arbeitsbelastung der Angestellten oder Unverträglichkeit der Desinfektionsmittel.

Entsprechend der Empfehlung des Center for Disease Control⁴¹ sollte während einer durchschnittlichen Schwesternschicht die Händedesinfektion mindestens 10 Mal für wenigstens 10 Sekunden, entsprechend den Richtlinien des Robert-Koch-Instituts sogar für 30 Sekunden durchgeführt werden. Mit steigender Arbeitsbelastung beobachteten aber unterschiedliche Autoren^{46, 93, 118, 124}, dass die Händedesinfektion zwar häufiger jedoch unvorschriftsmäßig durchgeführt wurde. Sie schlussfolgerten deshalb, dass es sinnvoll ist, eine effektive Händedesinfektion zu erlernen, da sie dann auch unter hoher Arbeitsbelastung so angewandt wird. Fryklund³⁴ beobachtete keinen Zusammenhang zwischen Bettenauslastung und der Übertragung gramnegativer Keime, hält aber die Pflege durch gut ausgebildetes Personal für einen ausschlaggebenden Faktor hinsichtlich der Vermeidung von Hospitalinfektionen. In der besseren Information des

medizinischen Personals durch Hygieneverantwortliche und andere Weiterbildungsmöglichkeiten sieht auch Gould ⁴⁶ Möglichkeiten zur Beeinflussung des Hygienebewusstseins.

In der vorliegenden Studie konnten drei Ausbrüche durch S.m. definiert werden. Nachdem es im Oktober 1995 bereits zu 11 Neuinfektionen durch S.m. gekommen war, sahen wir im November 1995 mit 17 neubesiedelten Patienten den Höhepunkt des Ausbruches. Zu diesem Zeitpunkt sahen wir bereits keine Neuinfektionen mehr durch Klon 1 und 2. Abgesehen von ihrer Persistenz bei früher kolonisierten Patienten, waren diese beiden Epidemiestämme durch den Klon 3 vollständig verdrängt worden.

Nachdem im Dezember 1995 die Hygienemaßnahmen verstärkt kontrolliert wurden, ließ sich eine Abnahme der Neuinfektionen durch S.m. verzeichnen. Dennoch kam es im Januar 1996 mit 13 Patienten, bei denen S.m.-Stämme des Klones 3 erstmalig isoliert wurden, zu einem erneuten Gipfel.

Aus diesem Grund wurden folgende Maßnahmen eingeführt:

Meldepflicht

- sofortige Meldung von Neuinfektionen an die Krankenhaushygiene

Diagnostik

- einmal wöchentlich Stuhl- und Rachenabstriche, sowie von der Ausgangslokalisierung bei allen Patienten mit Nachweis von S.m.

Isolierung

- Einzel- und Kohortisolierung
- Verschlossenhalten der Zimmertür
- Hygienische Händedesinfektion vor und nach Patientenkontakt
- Handschuhpflege beim Umgang mit Sekreten und Exkreten
- Kittelpflege bei Herausnahme des Kindes aus dem Bettchen bzw. Inkubator
- Entsorgung der Wäsche im Zimmer in gelbe Wäschesäcke
- B-Müll Entsorgung im Zimmer in rote B-Mülltüten

Desinfektion

Händedesinfektion des Personals einschließlich der Konsiliaren und der Besucher

- vor Betreten des Zimmers
- vor und nach direktem Kontakt mit dem Kind

- vor und nach Manipulation an Eintrittspforten von Kathetern und Drainagen
- nach Kontakt mit erregerehaltigem Material und kontaminierten Gegenständen und Flächen, auch wenn Handschuhe getragen wurden
- nach dem Verlassen des Isolierzimmers

Instrumente und Thermometer

- sofort nach Gebrauch in Desinfektionsmittelwanne einlegen (Lysoform 3000 2% für 15 min)
- Anästhesiezubehör ist geschützt und als infektiös gekennzeichnet ins Gerätezentrum zu transportieren

Flächen

- gezielte Desinfektion bei Kontamination
- Wischdesinfektion der patientennahen Flächen (3x täglich: Mucocit GN-0,5% Lsg. aus Dosiergerät)
- 2x täglich Fußbodenwischdesinfektion
- Belehrung des Reinigungspersonals durch die Stationsschwester

Bettchen und Inkubatoren

- Vor dem Transport des Kindes mit dem Bettchen in andere Bereiche ist das Kind in ein frisches Bett zu legen. Das kontaminierte Bett ist vor Herausnahme aus dem Isolierzimmer einer Wischdesinfektion mit Mucocit GN zu unterziehen. Zuvor wird die Bettwäsche im Zimmer abgezogen und im gelben Wäschesack entsorgt.
- Bei zentraler Aufbereitung ist das Bett abgedeckt und als infektiös gekennzeichnet zu transportieren.

Sauger und Fläschchen

- Verwendung von Einmalsaugern

Entsorgung

- Abfall, Papierwindeln u.a. sind als B-Müll im Zimmer zu entsorgen
- Wäsche und Schutzkittel sind in gelben Säcken als infektiös im Zimmer zu entsorgen
- Stoffwindeln im gesonderten gelben Sack entsorgen
- B-Mülltüte und gelbe Wäschesäcke geschlossen halten

Schlussdesinfektion

- Nach Aufhebung der Isolierungsmaßnahmen wird eine Schlussdesinfektion durchgeführt.

Unter diesem Hygieneregime sank die Anzahl der Neuinfektionen im Februar 1996 auf 5 und im März 1996 auf 2. Unter welchen Umständen sich im April 1996 bei fortbestehender Hygieneanordnung 14 Patienten neu mit S.m.-Stämmen des Klonen 3 infizieren konnten, blieb ungeklärt.

Es wird vermutet, dass die Ursache dafür in einer erneuten, wenn auch unbewussten oder aufgrund von Überbelegung oder personeller Unterbesetzung erfolgten, Verletzung der Hygieneregeln zu suchen war.

Nach diesem erneuten Gipfel kam es unter strikter Einhaltung und gleichzeitiger Kontrolle der Hygieneordnung einschließlich der Kohortierung zum Rückgang der Neuinfektionen im Folgemonat. Gleichzeitig wurde versucht, den Pool der besiedelten Kinder als mögliches Erregerreservoir durch schnellstmögliche Entlassung nach Hause zu verringern.

Nachdem im Juli 1996 zwei und im August 1996 eine Neubesiedlung durch den Klon 3 zu beobachten war, verzeichneten wir keine weiteren Infektionen durch S.m.. Bis dahin waren seit Einführung der speziellen Hygieneregeln sechs Monate vergangen. Campbell ²⁴ beschreibt, dass 3 Wochen nach Einführung der Hygienemaßnahmen keine erneuten S.m.-Infektionen mehr auftraten. Andererseits schildern mehrere Untersucher ^{26, 94, 117} dass sich die Eliminierung des Epidemiestammes ausgesprochen schwierig gestaltete und sogar die Schließung der Abteilung erforderlich machte.

In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Jones ⁷¹ erscheint die Tatsache beachtenswert, dass die Verlegung von Patienten, die mit Hospitalstämmen infiziert oder besiedelt waren, zu deren Verbreitung in anderen Stationen und Krankenhäuser führte. So erklärt sich der Nachweis des Epidemiestammes 3 bei mehreren Patienten der Neonatologischen Abteilungen des Krankenhauses im Friedrichshain und des Krankenhauses Potsdam. Aus diesem Grund sollte eine ausführliche Information der nachfolgenden Behandlungseinrichtung über die Besiedlung mit Hospitalflora erfolgen. Letztlich zeigte sich, dass S.m. die Tendenz hat, sich in Neugeborenenabteilungen schnell auszubreiten und nur die strikte Befolgung der Hygienemaßnahmen und Kohortenbildung zur Beendigung des Ausbruchs führten. In diesem Zusammenhang

nimmt die Information des Personals über die erforderlichen Maßnahmen und deren Erfolg einen wichtigen Stellenwert ein.

6.3 Klinische Aspekte des S.m.- Hospitalismus

Die Entwicklung und der Ausgang eines infektiösen Prozesses hängen laut Bollmann¹⁴ einerseits von der Virulenz des Erregers und andererseits von der Abwehrleistung des Patienten ab. Die Veränderungen in der Medizin durch die ständige Weiterentwicklung des Wissens, der Technik und der Medikamente schaffen die Möglichkeit, auch Patienten mit deutlicher Abwehrschwäche aufgrund ihres Alters oder ihrer Erkrankung intensivtherapeutisch zu behandeln.

Da der Disposition des Wirtsorganismus große Bedeutung bei der Entstehung einer Erkrankung zukommt^{15, 29}, versuchten wir diese für die beobachtete Patientengruppe anhand ihrer postkozeptionellen Reife, ihres Aufnahmegewichtes und ihrer Grundkrankheiten zu charakterisieren.

Mit der postkozeptionellen Reife von 22 bis 28 Wochen konnten wir 17,5% der Patienten als extrem unreife und mit dem Konzeptionsalter von 29 bis 32 Wochen 24,3% als sehr unreife Frühgeborene zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bezeichnen.

In die Gruppe mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (unter 1500g) gehörten 36,9% der Kinder. Fryklund³⁹ bezeichnet Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g und weniger als 33 Schwangerschaftswochen als „High-Risk-Infants“. Hinsichtlich ihrer Reife ließen sich 41,8% und hinsichtlich des Geburtsgewichtes 36,9% unserer Patienten dieser Gruppe zuordnen. Für die weiteren Betrachtungen war also davon auszugehen, dass dieser Anteil der Patienten durch Hospitalkeime gefährdet und für die Entwicklung schwerer Infektionen als besonders disponiert anzusehen war.

Gleichzeitig wiesen aber mehr als die Hälfte der besiedelten oder infizierten Kinder eine postkozeptionelle Reife von 33 Wochen oder mehr und ein Geburtsgewicht über 1500g auf. Aus dieser Sicht erschienen sie weniger gefährdet. Andere Faktoren wie Grunderkrankung, Operationen, Antibiotikatherapie usw. könnten bei ihnen die Disposition für nosokomiale Infektionen darstellen.

Die Dominanz des Atemnotsyndroms unter den Hauptdiagnosen spiegelt den großen Anteil der unreifen und untergewichtigen Kinder in der Patientenpopulation wieder. Da

es in den meisten Fällen eine maschinelle Beatmung oder Atemunterstützung erforderlich macht, sind die betroffenen Patienten durch die Aufhebung der natürlichen Barrieren prädisponiert für die Entstehung von Hospitalinfektionen. Der Stellenwert der kardiovaskulären Fehlbildungen und Erkrankungen bei der Entwicklung von nosokomialen Erkrankungen liegt mit großer Wahrscheinlichkeit in dem Erfordernis invasiver Diagnostik und Therapie, die als fördernd für nosokomiale Infektionen gelten. Multiple Fehlbildungssyndrome spielen bei der beobachteten Gruppe mit 5% eine untergeordnete Rolle.

Grauel ⁴⁷ beobachtete, dass mit der Verweilzeit das Risiko für die Entwicklung nosokomialer Infektionen ansteigt. Mehr als ein Drittel unserer Patienten verblieb nur maximal 20 Tage im Krankenhaus und kann so seitens der Aufenthaltsdauer nicht als besonders gefährdet eingeschätzt werden. 16,5 % der Kinder wurden länger als 100 Tage behandelt und waren damit hinsichtlich der Entstehung einer nosokomialen Infektion einem höheren Risiko ausgesetzt.. Obwohl Christensen ²⁶ nachweist, dass die stationären Verweildauer signifikant mit der Entwicklung einer Hospitalinfektion zusammenhängt, scheint die Aufenthaltsdauer in unseren Beobachtungen eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. Die stationäre Verweildauer wird durch verschiedene Kriterien wie Reife, Grunderkrankung, notwendige Diagnostik und Therapie beeinflusst, die letztlich zu einer längeren Exposition mit Hospitalkeimen führen können. Gleichzeitig kann eine nosokomiale Infektion einen längeren stationären Aufenthalt erforderlich machen. Betrachtet man entsprechend Abbildung 17 den Zeitpunkt des Erstdachweises von S.m., so gelang dieser bei 69% der Patienten bereits innerhalb der ersten 20 Aufenthaltstage. 16% der Patienten sind bereits innerhalb der ersten 4 Tage kolonisiert. Ein Zusammenhang zwischen Verweildauer und Besiedlung bzw. Infektionsentwicklung ist aus unseren Daten nicht sicher abzuleiten. Vielmehr gelangten wir zu der Auffassung, dass während eines Ausbruchs Patienten bereits nach kurzer Zeit kolonisiert werden und dafür keine lange Exposition erforderlich ist. In der Literatur gibt es bezüglich des Besiedlungszeitpunktes differierende Angaben. Während Pandit ⁹⁶ und Bonten ¹⁶ eine Besiedlung bereits 8 bis 12 Stunden nach Aufnahme beobachteten, beschreiben andere Untersucher diese im Mittel nach 7 Krankenhaustagen. ^{111, 117} Laut Stein ¹¹⁹ sind 86% der Patienten auf einer ITS nach 10 Tagen mit gram-negativen Keimen besiedelt.

Jeder kolonisierte Patient blieb während des gesamten stationären Aufenthaltes kolonisiert und gewann so als Erregerreservoir Bedeutung. Je länger er im

Krankenhaus verweilte, um so größer war die Wahrscheinlichkeit, dass er zum Ausgangspunkt weiterer Besiedlungen bzw. Infektionen werden könnte. In diesem Zusammenhang gewinnt die Verweildauer an Bedeutung.

102 der 206 Kinder entwickelten während des stationären Aufenthaltes eine Infektion durch *Serratia marcescens*. Davon fanden 27,4% bereits während der ersten zehn Krankenhaustage und 26,5% zwischen dem 11. und 20. stationären Tag statt. Bei Stein¹¹⁹ entwickelten 90% der Kinder ihre nosokomiale Infektion nach Beginn der zweiten Krankenhauswoche. Braune¹⁹ beobachtet in 50% der Fälle eine präinfektiöse Verweildauer von weniger als 7 Tagen. Eine mögliche Ursache für die geringe Inkubationszeit sieht Tess¹²⁹ in der Durchführung der meisten medizinischen Eingriffe während des Anfangs der stationären Behandlung. Der Anteil der Patienten, der länger als 30 Tage stationär behandelt wurde, ehe eine Serratieninfektion entwickelt wurde, liegt bei 34,3% und ist damit deutlich geringer als bei Stein¹¹⁹ und Campbell²⁴.

Betrachtet man den Zeitraum zwischen Besiedlung und Infektion, entwickelten 74,5% der Patienten die Infektion innerhalb von zehn Tagen nach Erstbesiedlung. Die Kolonisation mit *S.m.* führte also in kurzer Zeit zur Infektion. Ausschlaggebend dafür könnte die Virulenz des Erregers sein. Gleichzeitig handelte es sich bei dem Großteil der Patienten um immunologisch unreife Kinder, die durch Antibiotikaaanwendung eine veränderte Flora des Gastrointestinal- und Respirationstraktes aufwiesen und durch diagnostische und therapeutische Eingriffe einem höheren Risiko ausgesetzt waren.

Die kurze Zeitspanne zwischen Erstdnachweis der Epidemiestämme und Infektionsentwicklung bringt uns zu der Auffassung, dass mit der Kolonisation ein hohes Risiko für die Entstehung einer Hospitalinfektion anzunehmen ist. Hinsichtlich der Infektionsüberwachung und -prophylaxe bedarf deshalb nicht nur der infizierte, sondern auch der kolonisierte Patient aller Aufmerksamkeit.

Letztlich führte die Besiedlung mit *S.m.* bei 49,5% unserer Patienten zu einer Infektion. Davon entwickelten 54,9% eine Minor-Infektion wie Konjunktivitis, Harnwegsinfektion, Rhinitis, Wundinfektion oder Sialadenitis. 27,5% erkrankten an einer *S.m.*-Pneumonie. 17,6% der Patienten wiesen eine Sepsis oder Meningitis auf. Geht man davon aus, dass sich auf beiden neonatologischen Stationen abwehrgeschwächte Patienten mit ähnlicher Empfänglichkeit für opportunistische Infektionen befanden, stellt sich die Frage, welche Faktoren letztlich dazu führten, dass 50,5% der Kinder trotz Besiedlung keinerlei Infektionssymptome zeigten, während fast ebenso viele Patienten an einer Infektion erkrankten. In der Literatur werden Faktoren genannt, die die

Infektionsentwicklung begünstigen. Zu ihnen zählen neben der Frühgeburtlichkeit, invasive Maßnahmen wie zentrale Zugänge, parenterale Ernährung, Beatmung, chirurgische Eingriffe als auch Antibiotikatherapie.^{7, 43, 73, 99, 108, 110, 116, 137}

Entsprechend dem Profil einer neonatologischen Station war in der beobachteten Population der Anteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g mit 76 Kindern (36,9%) insgesamt sehr hoch. Damit erklärt sich auch, dass fast die Hälfte aller mit S.m. kolonisierten Kinder eine Infektion entwickelte.

Bedauerlicherweise wurden mögliche weitere Risikofaktoren nicht immer dokumentiert bzw. waren aus den Krankenakten nicht eindeutig zu entnehmen, so dass ihr Einfluss auf den klinischen Verlauf nur sehr eingeschränkt verfolgt werden konnte. Dies ist ein Nachteil der retrospektiven Analyse.

6.3.1 Major Infektionen

Die Frühgeburtlichkeit, als ein disponierender Faktor für nosokomiale infektionen, drückte sich neben der postkonzeptionellen Reife im niedrigen Geburtsgewicht aus. Vergleicht man den klinischen Verlauf nach der Besiedlung mit den Epidemiestämmen, so zeigte sich in den Gewichtgruppen unter 1500g der höchste Anteil von Major Infektionen (Sepsis/ Meningitis). Wir vertreten wie andere Autoren^{7, 43, 99} die Ansicht, dass Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht (unter 1500g) aufgrund ihrer körperlichen und immunologischen Unreife besonders prädisponiert sind, schwere nosokomiale Infektionen zu entwickeln.

Abgesehen von dieser Hochrisikogruppe erkrankten weitere neun Kinder an Sepsis oder Meningitis durch S.m.. Hinsichtlich ihrer Grunderkrankung nahmen kardiovaskuläre Fehlbildungen und Erkrankungen den höchsten Stellenwert ein. Einerseits kann dieser Unterschied zur beobachteten Gesamtpopulation, in der das Atemnotsyndrom und pulmonale Erkrankungen den größten Anteil darstellten, durch die höhere Reife der Kinder hinsichtlich Geburtsgewicht und postkonzeptioneller Reife bedingt sein. Gleichzeitig bestätigt unsere Beobachtung die Auffassung Dinkels³¹, dass bei kardiovaskulären Erkrankungen aufgrund der Notwendigkeit invasiver Diagnostik und Therapie eine besonders hohe Rate schwerer nosokomialer Infektionen zu verzeichnen ist. Sechs Kinder dieser Gruppe waren vor Entwicklung der Major Infektion am Herzen operiert worden und bei einem Kind war eine Herzkatheteruntersuchung vorausgegangen. Zhang¹⁴⁸ und Tess¹²⁹ beschreiben für

operierte Patienten ein höheres Risiko für nosokomiale Infektionen. Finelli³⁵, Stein¹¹⁹ und Wake¹⁴¹ postulieren diesen Sachverhalt bereits nach jeglicher invasiver Prozedur. Saito¹⁰⁸ wies bei 82% der an einer S.m.-Bakteriämie erkrankten Kinder invasive Maßnahmen als begünstigende Faktoren nach.

Signorelli¹¹³ hingegen sieht keine eindeutige Beziehung zwischen chirurgischer Intervention und schwerer nosokomialer Infektion.

Da nur bei zwei der neun Patienten keinerlei invasive Diagnostik oder Therapie erfolgte, bestätigte sich für unsere Population, dass Septikämien und Meningitiden häufiger bei Patienten mit invasiven diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen auftreten.^{73, 99, 108, 129}

Da sich bei 74,5% der Patienten die S.m.-Infektion innerhalb der ersten zehn Besiedlungstage manifestierte, stellt bereits die Kolonisation mit S.m.-Hospitalstämmen ein Risiko dar. Durch hinzukommende prädisponierende Faktoren wie Unreife, zentrale Zugänge, Operationen usw. wird sie zum Ausgangspunkt schwerer Infektionen. Besonders gefährdet scheinen Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen zu sein, da sie laut Literaturangaben 71,4%¹⁴⁰ bis 80%¹⁴⁶ der Patienten mit S.m.-Septikämien ausmachen. Dieser Sachverhalt wirft für uns die Frage nach der Notwendigkeit einer systemischen Antibiotikaphylaxe vor invasiven Prozeduren bzw. Operationen bei nachgewiesener bakterieller Kolonisation auf. Da Pegues⁹⁹ eine Resistenz der Sepsiserreger gegen die in der Routine verwandten Antibiotika beobachtete und nach den Untersuchungen Saitos¹⁰⁸ 61% der an Sepsis erkrankten Patienten zuvor antibiotisch behandelt worden waren, sollte ein gegenüber S.m. empfindliches Antibiotikum eingesetzt werden.

Der oft beobachtete Zusammenhang zwischen Major Infektionen und Beatmungsdauer^{26, 65, 123} ließ sich in unseren Untersuchungen nicht nachweisen. Das entspricht der Einschätzung Pegues⁹⁹, der einen signifikanten Einfluss der Beatmungsdauer auf die Sepsisentwicklung verneinte.

6.3.2 Nosokomiale Pneumonien

Laut Borderon¹⁷ sind 50% der nosokomialen Infektionen in der Neugeborenenperiode Infektionen des Respirationstraktes. 50- 60% werden durch gramnegative Keime, die sonst den Gastrointestinaltrakt besiedeln, hervorgerufen.⁷⁹ Während unseres

Untersuchungszeitraumes erkrankten 28 Kinder an einer nosokomialen Pneumonie, davon waren 27 Kinder beatmet worden.

Unsere Feststellung, dass nosokomiale Pneumonien signifikant häufiger bei beatmeten Patienten auftraten, deckt sich mit den Aussagen von Braune ¹⁹, Herruzo-Cabrera ⁶⁵ und Singh-Naz ¹¹⁶ und unterstützt die Beobachtung Bärwolffs, dass 79% der Pneumonien beatmungsassoziiert sind.⁷ Die Besiedlung des Respirationstraktes und die Ausbreitung der Hospitalkeime auf den Pharynx bei besiedeltem Gastrointestinaltrakt stellen eine Gefährdung des immunologisch unreifen Kindes dar.^{19, 119} Durch die Überwindung der natürlichen Barrieren wird es bei der Intubation einem noch höheren Risiko ausgesetzt..

Dieser Sachverhalt spiegelte sich in der höchsten Rate nosokomialer Pneumonien in der Gewichtsguppe unter 1000g wieder, die Fryklund ³⁹ als Hochrisikopatienten einschätzte. In den anderen Gewichtsguppen ließ sich ein eher konstantes Auftreten verzeichnen.

Für alle Gruppen konnten wir nachweisen, dass die Beatmung unabhängig von der spezifischen Patientendisposition die Entwicklung einer nosokomialen Pneumonie begünstigte. In diesem Zusammenhang ließ sich ein signifikanter Einfluss der Beatmungsdauer belegen. Das Erkrankungsrisiko nahm mit der Anzahl der Beatmungstage zu. Für Lode ⁷⁹ und Singh-Naz ¹¹⁶ ist der langzeitbeatmete Patient prädistiniert, eine Pneumonie zu entwickeln und hat eine Erkrankungshäufigkeit zwischen 40 und 60%.

Da die Notwendigkeit der maschinellen Beatmung und ihre Dauer letztendlich von der Reife und Grunderkrankung des Neugeborenen abhängen, muss das mit ihr einhergehende, erhöhte Pneumonierisiko akzeptiert werden. Es erfordert jedoch eine strikte Einhaltung des Hygieneregimes, engmaschige Kontrolle der Infektionsparameter und schnellstmögliche Extubation.

6.3.3 Letalität

Angesichts der Unreife und intensivtherapeutischen Betreuung ist von einer hohen Infektionsgefährdung des neonatologischen Patienten auszugehen. Laut Halle ⁵⁵ sind im Rahmen der Frühsterblichkeit bei mehr als der Hälfte der Kinder Infektionen

ursächlich beteiligt. Grauel⁴⁹ weist diese in 80-90% der Spätneonatalsterblichkeit als alleinige oder mit zum Tode führende Ursache nach.

Unsere Patientenpopulation rekrutierte sich aus Fällen, bei denen im Rahmen der stationären Behandlung S.m. nachgewiesen wurde. Von diesen 206 Kindern entwickelten 102 eine Serratieninfektion. Diese führte bei 6 Kindern zum Tod. 7 weitere Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes. Bei ihnen ließ sich kein ursächlicher Zusammenhang mit dem Nachweis von S.m. herstellen.

Bezogen auf die von uns beobachtete Patientengruppe ergab sich eine Gesamtletalität von 12,7%.

Die Infektionen durch S.m. bedingten eine Letalität von 5,9%. Das erscheint im Vergleich mit der Literatur relativ niedrig und wird möglicherweise durch den hohen Anteil von Minor Infektionen hervorgerufen, der rechnerisch eingeht, in der Regel aber keine Lebensbedrohung darstellt. Andererseits hatten S.m.-Infektionen zu 46,5% Anteil an der Gesamtletalität und waren in fast der Hälfte der Fälle als Todesursache anzusehen.

Fünf Kinder verstarben im Rahmen einer Sepsis, davon zwei mit sekundärer Meningitis und ein Kind mit sekundärer nekrotisierender Enterokolitis. Ein Kind verstarb an einer S.m.-Pneumonie. Sepsis und Meningitis werden insgesamt mit einer schlechten Prognose verbunden und die Letalität der S.m.-Sepsis reicht in der Literatur von 10% bis 100%.^{20, 59, 62, 99, 135, 141} Während unserer Beobachtungen lag die Letalität der Sepsis/ Meningitis bei 27,8% und der Pneumonie bei 3,6%. Fasst man diese Krankheitsbilder wie Scharf¹¹¹ zusammen, so ergibt sich eine Letalität der schweren S.m.-Infektion von 13%. In der Literatur liegen die für den gleichen Sachverhalt angegebenen Zahlen etwas höher und schwanken zwischen 14,3% und 80%.^{111, 117, 141} Die Ursachen dafür sind möglicherweise in einer geringeren Virulenz oder günstigeren Antibiotikaresistenz der von uns isolierten Stämme zu suchen. Gleichzeitig deutet das aber auch auf ein wirksames antimikrobielles und Hygieneregime hin.

Betrachtet man die klinischen Daten der im Rahmen der S.m.-Infektion verstorbenen Patienten, sind analog zu Fryklund³⁹ fünf Kinder als Hochrisikoneugeborene einzuschätzen. Ihr Geburtsgewicht lag unter 1500g und ihr Gestationsalter unter 33 Schwangerschaftswochen. Sie entwickelten aufgrund ihrer Unreife ein schweres Atemnotsyndrom mit Beatmungspflichtigkeit und bedurften zentraler Zugänge. Das sechste Kind bot hinsichtlich seines Geburtsgewichtes und seiner Reife kein erhöhtes Risiko, musste aber wegen seiner operationspflichtigen Herzerkrankung als gefährdet

eingeschätzt werden. Hinsichtlich des Lebensalters zum Zeitpunkt der Infektion gab es zwischen den Patienten deutliche Unterschiede (7., 12., 20., 28., 72., 135. Lebensjahr). Auffällig war für alle die kurze Zeitspanne zwischen Infektionsbeginn und Tod (1, 2, 5 bzw. 6 Tage). Die Patienten verstarben trotz wirksamer Antibiotikatherapie.

Im Rahmen der Autopsie ließ sich *S.m.* bei drei Patienten in der Milz und bei zwei Patienten auch in Liquor und Leber nachweisen. Mc Cormack⁸² hingegen gelang kein Nachweis von *S.m.* im Autopsiematerial trotz ursächlicher Beteiligung am Tod.

Wir schließen uns der Meinung Scharfs¹¹¹ an, dass der Nachweis von *S.m.* bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren als Alarmsignal angesehen werden muss und eine engmaschige klinische Überwachung des Patienten und strikte Einhaltung der Hygieneregimes erfordert. Nur so wird es in Kombination mit einer adäquaten Antibiotikatherapie möglich sein, die Letalität nosokomialer Infektionen durch *S.m.* zu senken.