

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

MRSA-Sanierung bei Früh- und Neugeborenen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Isa Amelie Krause

aus München

Datum der Promotion: 9. Dezember 2016

# Inhalt

Inhalt.....	2
1. Zusammenfassung.....	4
2. Einleitung.....	7
2.1. MRSA als zunehmendes Problem auf neonatologischen Intensivpflegestationen (NICUs).....	7
2.1.1. Besondere Anfälligkeit von Früh- und Neugeborenen einer NICU für eine Besiedlung mit MRSA.....	8
2.1.2. Besondere Disposition von Früh- und Neugeborenen einer NICU für eine Infektion mit MRSA.....	8
2.2. Sinn der MRSA-Sanierung und ihre möglichen Grenzen.....	9
2.3. „Off-Label-Use“ der Medikamente bei Früh- und Neugeborenen im Kontext der MRSA-Sanierung.....	11
2.4. Eine Vielzahl von theoretisch möglichen Sanierungsverfahren.....	12
2.5. Mangelnde Evidenz und Einschränkung durch Angaben der herstellenden Pharmaunternehmen.....	13
3. Zielstellung.....	14
4. Methodik.....	15
4.1. Ablauf der Sanierung.....	16
4.2. Einflussfaktoren auf MRSA-Trägerschaft von Früh- und Neugeborenen im stationären Rahmen zwei Wochen nach Erstdiagnose.....	16
4.2.1. Studiendesign.....	16
4.2.2. Studienpopulation.....	17
4.3. Wirkung der MRSA-Sanierung.....	18
4.3.1. Studiendesign zur Untersuchung der Wirkung der MRSA-Sanierung auf die MRSA-Trägerschaft inklusive Analyse möglicher sanierungshemmender Faktoren.....	18
4.3.2. Studienpopulation.....	19
4.3.3. Studiendesign zur Untersuchung der Wirkung der MRSA-Sanierung zur Infektionsprävention.....	19
4.3.4. Studienpopulation.....	19
4.4. Nebenwirkungen der MRSA-Sanierung.....	20
4.4.1. Studiendesign.....	21
4.4.2. Studienpopulation.....	21
4.5. Nachweis von MRSA.....	22
4.5.1. MRSA-Abstriche auf Station.....	22

4.5.2. Labordiagnostischer Nachweis von MRSA .....	22
4.6. Statistische Methoden .....	22
5. Ergebnisse .....	24
5.1. Beschreibung des Datensatzes .....	24
5.2. Vergleich der Früh- und Neugeborenen am Tag 14 nach Erstnachweis.....	25
5.3. Wirkung der MRSA-Sanierung auf das einzelne Kind.....	30
5.3.1. Vergleich der Früh- und Neugeborenen mit Sanierungsversuch .....	30
5.3.2. Infektionspräventive Wirkung der Sanierung .....	35
5.4. Mögliche Nebenwirkungen der MRSA-Sanierung.....	36
5.4.1. Häufigkeit des Auftretens möglicher Nebenwirkungen.....	36
5.4.2. Analyse der Temperaturveränderung durch die Waschung.....	37
6. Diskussion .....	40
6.1. Einflussfaktoren auf MRSA-Trägerschaft im stationären Umfeld .....	40
6.2. Wirkung der MRSA-Sanierung.....	41
6.2.1. Wirkung der MRSA-Sanierung auf den MRSA-Status .....	41
6.2.2. Infektionspräventive Wirkung der MRSA-Sanierung.....	46
6.2.3. Wirkung prophylaktischer Anwendungen auf die Infektionsrate .....	48
6.2.4. Wirkung der Sanierung als „Blanket Decolonization“ im Ausbruchsetting .....	48
6.2.5. Mögliche sanierungshemmende Faktoren.....	50
6.3. Mögliche Nebenwirkungen der MRSA-Sanierung.....	51
6.4. Auswahl verschiedener Sanierungsverfahren bei Früh- und Neugeborenen .....	52
6.5. Vergleich von Octenidin und Chlorhexidin bei Früh- und Neugeborenen .....	55
6.6. Limitationen .....	58
6.6.1. Stichprobenumfang .....	58
6.6.2. Retrospektive Studie .....	59
6.6.3. Interne und externe Validität.....	59
6.7. Schlussfolgerungen .....	60
6.7. Ausblick .....	60
Literaturverzeichnis.....	62
Abkürzungsverzeichnis: .....	73
Eidesstattliche Versicherung .....	74
Lebenslauf.....	75
Anhang .....	76

# 1. Zusammenfassung

## Einleitung

Früh- und Neugeborene auf neonatologischen Intensivpflegestationen sind besonders anfällig für eine Besiedlung und anschließende endogene Infektion mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA). Aufgrund zahlreicher sanierungshemmender Faktoren (nasogastrale Sonden, Gefäßzugänge u.a.) in dieser Patient\_innengruppe ist unklar, wie effektiv ein MRSA-Sanierungsversuch im stationären Rahmen ist. Medikamente zur Sanierung sind nicht oder nur mit Einschränkungen für Früh- und Neugeborene zugelassen. Ziel dieser Arbeit war es, Einflussfaktoren auf MRSA-Trägerschaft in der Anfangsphase der Besiedlung sowie die Wirkung des Sanierungsversuchs bezüglich der MRSA-Besiedlung und Infektionsprävention zu ermitteln. Mögliche Nebenwirkungen sollten analysiert werden.

## Methodik

Die retrospektive Analyse umfasste 50 Früh- und Neugeborene mit MRSA-Erstnachweis von den neonatologischen Stationen der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Bei einem Teil der Kinder wurden folgende Sanierungsmaßnahmen über fünf Tage durchgeführt: 0,05% Octenidin-Lösung als Ganzkörperwaschung und Mundhöhlenantiseptikum, Mupirocin-Nasensalbe sowie zusätzlich über 10 Tage Bifidobakterien und Laktobazillen oral. Eine Dokumentation der Nebenwirkungen erfolgte auf speziellen Überwachungsbögen.

Teil 1: Retrospektive Kohortenstudie: Vergleich der am Tag 14 nach Erstdnachweis MRSA-negativen (mind. 3 negative Abstriche) mit den MRSA-positiven Kindern anhand möglicher Einflussfaktoren auf MRSA-Trägerschaft

Teil 2: Retrospektive Kohortenstudie: Vergleich aller Kinder mit Sanierungsversuch im Hinblick auf anschließende MRSA-Besiedlung und Entwicklung von Infektionen

Teil 3: Analyse möglicher Nebenwirkungen

## Ergebnisse

11 von 50 Kindern (22%) hatten bis Tag 14 nach Erstdnachweis den Erreger verloren. Bei den Früh- und Neugeborenen, die an diesem Stichtag MRSA-negativ waren, war in der Zeit zuvor bei 8 von 11 Kindern (73%) ein Sanierungsversuch durchgeführt worden (vs. 20 von 39 (51%) der am Stichtag positiven Kinder). Dieses Ergebnis ist in der univariaten und multivariaten Analyse nicht signifikant. Auch ohne Sanierungsversuch verloren 3 von 22 Kindern (14%) den Erreger in den ersten zwei Wochen im Vergleich zu 8 von 28 Kindern (29%) mit

Sanierungsversuch in diesem Zeitraum.

9 von 34 Kindern (26%) mit stationärem Sanierungsversuch wurden anschließend MRSA-negativ, nur 4 (12%) davon blieben es bis zum Ende des Follow-up (im Median 291 Tage nach Sanierungsbeginn). Die Analyse auf mögliche Risikofaktoren für einen Sanierungsmisserfolg blieb ohne ein signifikantes Ergebnis. Es kam nach einem Sanierungsversuch zu einer postoperativen Wundinfektion mit MRSA.

Die Kinder kühlten durch die Ganzkörperwaschung im Median um 0,4°C ab ( $p < 0,001$ ). Dieser Effekt war trotz thermoprotektiver Maßnahmen zu beobachten, doch ohne klinisch relevante Folgen. Behinderte Nasenatmung und Hauterscheinungen traten während der Sanierung auf. Es fehlte jedoch eine Vergleichsgruppe.

### **Schlussfolgerungen**

Eine MRSA-Sanierung bei Früh- und Neugeborenen im stationären Rahmen scheint für das einzelne Kind weniger erfolgsversprechend als bisher berichtet. Während der Waschung im Rahmen der Sanierung muss für ausreichenden Schutz vor Wärmeverlust gesorgt werden. Hinsichtlich einer Reduktion des stationären Kolonisationsdrucks und einer Infektionsprävention kann die Sanierung Früh- und Neugeborener aussichtsreich sein.

## **Abstract**

### **Introduction**

Preterms and neonates on a neonatal intensive care unit are particularly susceptible to colonization and subsequent endogenous infection with Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Due to numerous factors of these patients that could inhibit decolonization (nasogastric tubes, arterial/venous lines etc.), it is unclear how effective an attempt of MRSA decolonization in the hospital setting could be. Potential drugs for decolonization are not, or only with restrictions, authorised for preterms and neonates. The aim of this paper was to identify parameters that can influence the MRSA-status in the initial phase of colonization and to determine the effect of an attempt of decolonization on the MRSA-status and prevention of infection. Possible side effects will be analysed.

### **Methods**

The retrospective analysis included 50 preterms and neonates with detection of MRSA of Charité University Medicine Berlin's neonatal units. A portion of the children were treated with the following drugs for decolonization for five days: 0,05% octenidine-solution as a whole body

wash and rinse of the oral cavity, mupirocin nasal ointment and for 10 days oral administration of bifidobacteria and lactobacilli. Side effects were documented on special surveillance sheets.

Part 1: Retrospective cohort study: Comparison of MRSA-negative children (at least 3 negative swabs) with still MRSA-positive children on day 14 after first detection of MRSA on the basis of possible influencing parameters

Part 2: Retrospective cohort study: Comparison of all children with an attempt of decolonization regarding subsequent MRSA-status and prevention of infection

Part 3: Analysis of potential side effects

## **Results**

11 of 50 children (22%) lost the pathogen by the 14<sup>th</sup> day after first detection. 8 of 11 (73%) preterms and neonates that were MRSA-negative on that cut off date had undergone an attempt of decolonization in the period before (vs. 20 of 39 (51%) children being MRSA-positive on that date). This result is not significant in univariate and multivariate analysis. 3 out of 22 children (14%) without any attempt of decolonization also lost the pathogen within the first two weeks. That can be compared to 8 out of 28 children (29%) with an attempt of decolonization in this period of time.

9 of 34 children (26%) with an attempt of decolonization became MRSA-negative afterwards, only 4 (12%) of them stayed negative until the end of follow-up (lasting for 291 days as a median after start of decolonization). The analysis of possible risk factors for decolonization failure showed no significant result.

The whole body wash reduced the children's body temperature by 0,4°C as a median ( $p < 0,001$ ). This effect could be observed in spite of thermoprotective measures but it was without clinically relevant consequences. Obstructed nasal airways and skin reactions appeared during decolonization, but a control group was missing.

## **Conclusion**

MRSA decolonization of preterms and neonates in a hospital setting seems to be less promising for the individual child than previously reported. Children have to be protected against loss of body temperature during the body wash of the decolonization regimen. Decolonization of preterms and neonates might have a lot of potential regarding a reduction of colonization pressure and prevention of infection.

## 2. Einleitung

### 2.1. MRSA als zunehmendes Problem auf neonatologischen Intensiv- pflegestationen (NICUs)

Besiedlungen und Infektionen mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) Stämmen sind seit den 1970er Jahren ein wachsendes Problem auf neonatologischen Intensivpflegestationen (NICUs) [1-5]. Weltweit wird inzwischen vom Auftreten von MRSA auf NICUs berichtet - sowohl in Industrie- als auch in sogenannten Schwellen- und Entwicklungsländern [6-23].

Nosokomiale Infektionen mit MRSA erhöhen die Morbidität der Neugeborenen deutlich. Doch weder für Besiedlung noch Infektion mit dem Erreger konnte eine statistisch signifikante Steigerung des Mortalitätsrisikos nachgewiesen werden [24], wengleich häufig über Todesfälle im Zusammenhang mit MRSA berichtet wird [25, 26].

Auch unter finanziellen Aspekten ist die Verbreitung von MRSA auf NICUs von Bedeutung: Sowohl Kolonisation als auch Infektion sind mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und somit auch erhöhten Kosten verbunden [24, 27].

Es ist schwierig zu fassen, wie viele Kinder letztlich von einer MRSA-Besiedlung betroffen sind, da das endemische Niveau von MRSA stark von der jeweiligen Einrichtung abhängt. Zudem zeigen viele Studien nur die zum Teil sehr hohe Prävalenz von MRSA im Zusammenhang mit einem Ausbruch und nicht die endemische MRSA-Prävalenz auf NICUs auf [28]. In einigen Publikationen wurde über einen mehrjährigen Zeitraum von 3-14 Jahren die Prävalenzrate für MRSA auf NICUs erfasst. Dies könnte somit in etwa die Prävalenz in endemischen Situationen widerspiegeln: Die Besiedlung mit MRSA trat dort bei 1,3%-8,4% der Kinder auf, eine Infektion mit MRSA hingegen bei 0,2%-2% der Patient\_innen [24, 29-32].

Das im deutschen Raum etablierte Surveillance-System für nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen unter 1500g Geburtsgewicht (NEO-KISS) liefert Erkenntnisse zur Epidemiologie der dort erfassten Infektionen (primäre Sepsis, Pneumonie und nekrotisierende Enterokolitis). Für den Zeitraum von 2007 bis 2011 gingen Daten von 33.048 Patienten aus 228 neonatologischen Abteilungen ein. In dieser Zeit wurden 33 Infektionen mit MRSA registriert. Im Durchschnitt sind das 6,6 MRSA-Infektionen pro Jahr. Dabei handelte es sich in 23 Fällen um eine primäre Sepsis mit MRSA, was einem Anteil von 0,78% an allen Sepsiserregern entspricht [33]. Insgesamt handelt es sich also im deutschen Raum um eher kleine Zahlen der bei NEO-KISS registrierten Infektionen mit MRSA. Doch der „Medienhype“ bei MRSA und

anderen nosokomialen Infektionserregern verzerrt dieses Bild in der Öffentlichkeit [34].

MRSA ist im Rahmen von Ausbrüchen ein Problem auf NICUs, auch wenn das endemische Niveau von eher geringem Ausmaß ist.

### **2.1.1. Besondere Anfälligkeit von Früh- und Neugeborenen einer NICU für eine Besiedlung mit MRSA**

Früh- und neugeborene Patient\_innen einer NICU sind aus verschiedenen Gründen besonders anfällig für die Besiedlung mit nosokomialen Infektionserregern.

Aufgrund des geringen Kontaktes mit der mütterlichen Bakterienflora fehlt ihnen der wirksame Schutz vor Pathogenen in Form einer stabil ausgebildeten, physiologischen Standortflora [35, 36]. So wird bei Kindern normalerweise schon von den ersten Lebensstunden an die Grundlage für eine Kolonisationsresistenz geschaffen: Die Passage durch den Geburtskanal bei vaginaler Geburt, der direkt daran anschließende Hautkontakt mit der Mutter und frühes Stillen tragen dazu bei [37]. Diese Faktoren fehlen bei einer Geburt durch Kaiserschnitt [38] mit sofort anschließender Versorgung durch medizinisches Personal auf der Intensivstation.

Zudem ist dieses intensivmedizinische Umfeld durch den häufigen Einsatz von breit wirksamen Antibiotika [39-42] und einem damit verbundenen hohen Selektionsdruck auf Krankheitserreger geprägt. So kommen die Früh- und Neugeborenen eher mit einem pathologischen, möglicherweise resistenten Erregerspektrum in Kontakt [43].

Da häufig eine stabile, residente Flora fehlt, können sich diese Mikroorganismen weitgehend ungestört auf der Haut- und Schleimhautoberfläche ausbreiten. Besonders das warme und feuchte Milieu des Inkubators garantiert nicht nur für Frühgeborene, sondern auch für Bakterien günstige Umgebungsbedingungen [44].

### **2.1.2. Besondere Disposition von Früh- und Neugeborenen einer NICU für eine Infektion mit MRSA**

Früh- und Neugeborene auf einer NICU sind nicht nur für die Besiedlung, sondern auch für eine anschließende Infektion mit resistenten Erregern disponiert. Sowohl endogene als auch exogene Faktoren spielen dabei eine Rolle.

Bei Frühgeborenen sind die Mechanismen der Infektionsabwehr noch nicht voll ausgebildet: Zum einen ist die Haut als wichtige Barriere für pathogene Keime in den ersten zwei Lebenswochen v.a. bei sehr unreifen Frühgeborenen nicht voll funktionsfähig [45, 46] und verletzlicher im Hinblick auf mechanische Traumata [46]. So kann beispielsweise bei der Entfernung von Fixierungspflastern oder Klebeelektroden das Stratum corneum beschädigt oder gar entfernt und somit eine ideale Eintrittspforte für Erreger geschaffen werden [47]. Zum anderen stellt auch die Schleimhaut von Kindern mit sehr geringem Geburtsgewicht (VLBW)

aufgrund mangelhafter Sekretion von Mucin, IgA und Defensinen einen geringeren immunologischen Schutz dar [48].

Haben Infektionserreger diese Barrieren einmal überwunden, treffen sie im Organismus des Frühgeborenen auch auf die verminderte Abwehr durch ein unreifes Immunsystem. Sowohl die spezifische als auch die unspezifische Komponente sind unterentwickelt [49], was sich häufig in einem fulminanteren Infektionsverlauf äußert [48].

Neben den genannten endogenen Faktoren existieren auch zahlreiche exogene Risikofaktoren in der neonatologischen Intensivpflege:

Invasive Maßnahmen wie z. B. künstliche Beatmung, Nahrungsversorgung über nasogastrale Sonden oder parenterale Ernährung sowie chirurgische Eingriffe finden in dieser Patient\_innengruppe häufig Anwendung [50-52]. Die Disposition der Früh-/Neugeborenen wird somit gesteigert und anschließende nosokomiale Infektionen mit multiresistenten Krankheitserregern werden dadurch begünstigt [53, 54].

Auch erregerspezifische Faktoren spielen eine Rolle. Der Nasenvorhof ist bekanntermaßen eine bevorzugte ökologische Nische des *Staphylococcus aureus* [10]. Bei vielen Früh-/Neugeborenen einer NICU lassen sich im Nasenvorhof nicht nur die Haut, sondern zusätzlich auch diverse Kunststoffmaterialien besiedeln. Dazu gehören nasogastrale Sonden, nasale Tuben, Sauerstoffbrillen u.v.m. Gerade *Staphylococcus aureus* kann dank seiner Fähigkeit zur Biofilmbildung auf Kunststoffmaterialien gut persistieren. Der Biofilm stellt dabei eine „hartnäckige Überlebensstrategie“ [55] dar, die somit auch die MRSA-Sanierung erheblich erschweren könnte.

Durch häufige manuelle Manipulationen sind die Patient\_innen einer NICU auch ständig einer potentiellen neuen Übertragungsquelle von Krankheitserregern ausgesetzt. So wird ein Früh-/Neugeborenes oder seine direkte Umgebung innerhalb von 12 Stunden im Durchschnitt fast 80 Mal berührt [56]. Diese Tatsache verdeutlicht besonders die immense Bedeutung der Händehygiene als infektions- und transmissionsprophylaktische Maßnahme [57].

Alle diese Faktoren tragen dazu bei, dass MRSA auf neonatologischen Intensivpflegestationen als ein ernstzunehmendes Problem angesehen werden muss und häufig über MRSA-Ausbrüche in diesem Umfeld berichtet wird [7, 15, 58-60].

## **2.2. Sinn der MRSA-Sanierung und ihre möglichen Grenzen**

Die MRSA-Sanierung stellt einen Versuch dar, eine MRSA-Besiedlung mittels lokal angewandter Antibiotika und/oder antiseptischer Substanzen zu beseitigen.

Grundsätzlich stellt sich bei jeder medizinischen Behandlung die Frage nach Wirkung und Nebenwirkung und somit auch nach ihrer Berechtigung, also den Gründen für oder gegen eine Maßnahme.

Bei der Sanierung von MRSA-besiedelten Früh- und Neugeborenen ist dies insofern relevant, als dass die Patient\_innen bei bloßer Besiedlung mit MRSA noch keine Krankheitszeichen zeigen. Ohne ein entsprechendes Screening wäre das Vorhandensein des Erregers auf der Haut oft gar nicht entdeckt worden. So werden bezüglich dieses Infektionserregers eigentlich körperlich gesunde Patient\_innen gegenüber Mupirocin und/oder Antiseptika exponiert.

Es gibt jedoch gute Gründe, einen solchen Sanierungsversuch zu unternehmen.

Obwohl die Besiedlung mit MRSA keine obligate Gesundheitsschädigung bedingt, ist sie mit einem signifikanten Risiko für eine MRSA-Infektion assoziiert. So entwickelten immerhin 22-26% der zuvor mit MRSA-besiedelten Kinder eine MRSA-Infektion, während unter den zuvor nicht besiedelten Kindern nur 0,6%-2% daran erkrankten [28, 29]. Eine aktuelle Metaanalyse legt nahe, dass MRSA-besiedelte Früh- und Neugeborene 24,2 mal wahrscheinlicher eine MRSA-Infektion entwickeln als nicht MRSA-besiedelte Kinder [61]. Aus diesem Grund wird bei Erwachsenen, aber z. T. auch bei Früh-/Neugeborenen versucht, endogenen Infektionen durch Sanierungsmaßnahmen vorzubeugen [15, 62].

Interessant scheint ein MRSA-Sanierungsversuch gerade in zeitlichem Zusammenhang mit einer Operation. Zumindest bei Erwachsenen kann eine Staphylococcus aureus-Sanierung kurz vor einem chirurgischen Eingriff das Risiko einer postoperativen Infektion senken [63, 64]. Dies könnte auch für Früh-/Neugeborene gelten, jedoch gibt es dafür noch keine aussagekräftigen Daten.

Auch im Hinblick darauf, eine weitere Ausbreitung des Erregers innerhalb des Krankenhauses zu verhindern, sind Dekolonisierungsversuche von Bedeutung [65]. So ist die Sanierung von Früh-/Neugeborenen auch in einem als Leitlinie gedachten „Consensus Statement“ von Gerber et al. als eine Maßnahme zur Kontrolle von Ausbrüchen in NICUs genannt. Die Sanierung ist hierbei ein Instrument aus einer Fülle von Verfahren, die zum Ausbruchsmanagement eingesetzt werden können bzw. sollten [66].

Der Kolonisationsdruck auf einer Station ist maßgeblich entscheidend dafür, ob weitere Patient\_innen mit MRSA besiedelt werden. Jede zusätzliche kolonisierte hospitalisierte Person auf einer Station erhöht das Risiko für die übrigen Patient\_innen, ebenfalls MRSA-positiv zu werden [67, 68]. Eine aktuelle Studie aus der Neonatologie zeigt, dass jedes MRSA-positive Kind, dessen MRSA-Positivität noch unbekannt ist, das Risiko für die anderen Kinder erhöht,

MRSA zu erwerben [69]. Des Weiteren legt eine aktuelle Metaanalyse nahe, dass Dekolonisierungsversuche auf neonatologischen und pädiatrischen Intensivpflegestationen den Kolonisationsdruck und damit die MRSA-Erwerbsrate verringern könnten, allerdings ohne statistische Signifikanz [61]. Doch Dekolonisierungsversuche auf einer Intensivpflegestation für Erwachsene können nachweislich die Transmissionsrate reduzieren [70].

Vor diesem Hintergrund erscheint die Sanierung von MRSA-besiedelten Früh-/Neugeborenen durchaus sinnvoll.

Doch gibt es auch Aspekte, die die Frage aufwerfen, wie effektiv solche MRSA-Sanierungsversuche überhaupt sind.

Ein systematisches Review von 2009 von Ammerlaan et al. zeigte, dass der Sanierungserfolg durch Mupirocin-Nasensalbe für Erwachsene innerhalb von einer Woche bei etwa 90% liegt. Bei längerem Follow-up (zwischen 2 Wochen und 1 Jahr) bleiben hingegen nur noch ca. 60% der Behandelten dauerhaft negativ [71].

Für Früh-/Neugeborene gibt es keine gute Datenlage. Leider ist hier die Fallzahl in Studien oft sehr klein [72, 73] und die Studien weisen häufig nur ein kurzes Follow-up nach MRSA-Sanierungsversuch auf [22, 74]. Häufig ist Dauer und Umfang des Follow-up auch nicht näher definiert [15, 59]. Gerade ein gutes Follow-up ist jedoch entscheidend, um in Bezug auf diese Fragestellung zu verlässlichen Ergebnissen zu gelangen.

Grundsätzlich lässt sich mit den bisherigen Forschungsergebnissen noch kein klares Bild zeichnen, wie sinnvoll, erfolg- und risikoreich eine MRSA-Sanierung bei Früh-/Neugeborenen im stationären Umfeld tatsächlich ist.

In der Praxis schlägt sich diese Unsicherheit nieder: Eine Umfrage von Milstone et al. zeigte, dass in den USA nur ein gutes Drittel der dabei eingeschlossenen 91 Einrichtungen (37%) überhaupt eine stationäre MRSA-Sanierung bei Früh-/Neugeborenen versucht [75]. Ein ähnliches Ergebnis erzielte auch eine Umfrage im deutschen Raum unter den 47 Zentren des Deutschen Frühgeborenennetzwerks von 2013. Auch hier führt nur etwa ein Drittel der Abteilungen bei MRSA-Kolonisation einen Sanierungsversuch mit antiseptischen Waschungen und/oder Antibiotika bzw. Probiotika durch [76].

### **2.3. „Off-Label-Use“ der Medikamente bei Früh- und Neugeborenen im Kontext der MRSA-Sanierung**

Eine große Problematik stellt die Tatsache dar, dass bei Früh- und Neugeborenen generell sehr selten pharmakologische Studien durchgeführt werden [77-79]. So werden 40 bis 80% der in der

Neonatologie verabreichten Medikamente „off-label“ oder als unlizenzierte Arzneimittel verschrieben [80].

Durch diesen speziellen „Waisenstatus“ von Früh-/Neugeborenen bezüglich der Erforschung medikamentöser Therapien können sich auch MRSA-Sanierungsverfahren nur auf eine mangelnde Evidenz stützen. Wie oben angerissen, existieren bisher keine adäquaten Studien, die aussagekräftig und eindeutig belegen, dass diese Behandlung bei Früh-/Neugeborenen wirklich eine Besiedlung mit MRSA beseitigt und eine Infektion verhindert. Hinzu kommt die wichtige Tatsache, dass auch das Nebenwirkungsspektrum der verschiedenen Substanzen bei Früh-/Neugeborenen nicht ausreichend geklärt ist.

## 2.4. Eine Vielzahl von theoretisch möglichen Sanierungsverfahren

Es ist eine offene Frage, welches Verfahren für einen Dekolonisierungsversuch überhaupt gewählt werden soll, angesichts der Vielzahl von möglichen Substanzen, die für eine MRSA-Sanierung in Erwägung gezogen werden können.

In

**Tabelle 1** ist eine Auswahl an möglichen topischen Produkten ersichtlich, die in der Literatur im Zusammenhang mit der MRSA-Sanierung allgemein – also auch bei Erwachsenen – erwähnt werden. Die Evidenzlage und Häufigkeit des klinischen Einsatzes im Rahmen der MRSA-Sanierung allgemein variiert stark. Als Kernstück der MRSA-Sanierung kann Mupirocin-Nasensalbe in Kombination mit einer antiseptischen Waschung betrachtet werden.

**Tabelle 1: Mögliche topische Substanzen zur Anwendung bei MRSA-Besiedelung [50, 81, 82]**

Antibiotische Produkte	Antiseptische Produkte
Bacitracin	Chlorhexidin
Chlortetrazyklin	Hexachlorophen
Fusidinsäure	Octenidin
Gentamicin	Polyhexanid
Mersacidin	Povidon-Jod
Mupirocin	Triclosan
Neomycin	
Polymyxin B	
Retapamulin	
Sulfonamid	
Vancomycin	

Grundsätzlich gibt es bei den möglichen Sanierungsverfahren Unterschiede in der Auswahl und

Kombination von verschiedenen Substanzen, in Dauer, Häufigkeit und Ort der Anwendung und in der Auswahl der Patient\_innen, die damit saniert werden. Dadurch entstehen sehr heterogene Sanierungskonzepte [75].

## **2.5. Mangelnde Evidenz und Einschränkung durch Angaben der herstellenden Pharmaunternehmen**

Insgesamt bewegt sich die Medizin bei der MRSA-Sanierung von Früh- und Neugeborenen noch in einer unklaren Grauzone. In der Praxis spiegelt sich dies zum einen in den sehr unterschiedlichen Sanierungskonzepten wider, zum anderen in der Tatsache, dass häufig gar keine Sanierung versucht wird.

Laut den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (KRINKO) sollte die Sanierung bei Frühgeborenen ähnlich wie bei Kindern und Erwachsenen ablaufen [50]. Doch nach Angaben der herstellenden Pharmaunternehmen sind die empfohlenen Substanzen nur zum Teil oder nur mit Einschränkungen für die Anwendung bei Neugeborenen geeignet. So gibt beispielsweise GlaxoSmithKline an, dass Mupirocin-Nasensalbe bei Säuglingen aufgrund von Aspirationsgefahr [83] nicht angewendet werden soll. Braun schränkt die Behandlung von Neugeborenen mit Polyhexanid-Lösung insofern ein, als dass hierbei nur ungenügende klinische Erfahrung besteht und der Einsatz im Einzelfall sorgfältig klinisch abgeklärt werden sollte [84]. Dabei empfiehlt die KRINKO bei einer antiseptischen Waschung mit polyhexanidhaltiger Lösung, die Kinder vor Auskühlung zu schützen [50]. Zumindest der Substanz Octenidin von Schülke&Mayr wurde inzwischen der Orphan-Drug-Status für die Indikation „Prevention of late onset sepsis in premature infants of less than or equal to 32 weeks of gestational age“ zugesprochen [85]. Diese Entscheidung der Kommission für Seltene Erkrankungen der Europäischen Arzneimittelbehörde basiert auf u.a. den KRINKO-Empfehlungen [50] und einer Publikation von Bühner et al. [86].

Zusammenfassend zeigen Literatur und klinische Praxis, dass in diesem Themenfeld noch viele Unsicherheiten bestehen. Weitere Studien sind dringend notwendig, um die Entscheidung für oder gegen eine MRSA-Sanierung von Früh- und Neugeborenen im stationären Rahmen auf mehr Evidenz stützen zu können.

### **3. Zielstellung**

Insgesamt soll die Arbeit Anhaltspunkte liefern, um abschätzen zu können, ob der positive Effekt eines Sanierungsversuches den Sanierungsaufwand rechtfertigt, bzw. die unerwünschten Nebenwirkungen eher gegen eine Sanierung sprechen.

Das beinhaltet folgende Fragestellungen zur Wirkung der Sanierung:

- 1.** Hat die Sanierung in der Anfangsphase der Besiedlung einen Einfluss auf den MRSA-Verlust oder wäre dieser auch unabhängig davon aufgetreten?
- 2.** Welchen Effekt zeigt eine MRSA-Sanierung bei Früh- und Neugeborenen auf das einzelne Kind?
  - a)** Werden die Früh-/Neugeborenen nach Sanierungsversuch zumindest kurz- oder auch langfristig im stationären Umfeld MRSA-negativ?
  - b)** Bekommen Früh-/Neugeborene eine MRSA-Infektion nach Sanierungsversuch (im Kontext einer Operation)?
  - c)** Gibt es endogene oder vermeidbare exogene sanierungshemmende Faktoren?

Zusätzlich soll folgende Fragestellung zu möglichen Nebenwirkungen der Sanierung bearbeitet werden:

- 3.** Welche Nebenwirkungen treten bei der MRSA-Sanierung Früh-/Neugeborener mit den verwendeten Substanzen sehr häufig auf?

Insgesamt soll die Frage untersucht werden, ob die MRSA-Sanierung von Früh-/Neugeborenen im stationären Umfeld nach aktuellem Erkenntnisstand und der durchgeführten Untersuchung für das einzelne Kind zu empfehlen ist.

## **4. Methodik**

### **Setting**

Diese dreigeteilte, retrospektive Studie wurde im Kontext eines MRSA-Ausbruchs sowie einiger zuvor sporadisch aufgetretener Nachweise von MRSA auf den Stationen der Neonatologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

In diesem Rahmen wurde bei vielen Kindern auch eine Sanierung versucht. Bei dem Universitätsklinikum handelt es sich um ein Krankenhaus der Maximalversorgung mit Level-1-Perinatalzentrum. Die neonatologischen Stationen umfassen insgesamt 80 Betten an zwei Standorten mit einem Durchlauf von 1784 Kindern im Jahr 2012. An jedem Standort befindet sich je eine Station zur Intensivtherapie, Intensivüberwachung und Spezialpflege kranker, nicht vital gefährdeter Neugeborener. Im Jahr 2012 wurden dort insgesamt 209 Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g und medianem Gestationsalter von 28,7 Wochen behandelt, von denen 102 Kinder ein Geburtsgewicht von unter 1000g aufwiesen [87].

### **Design**

Der erste Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, wie Früh-/Neugeborene wieder MRSA-negativ werden, v.a. ob die Sanierung hierbei eine bedeutende Rolle spielt oder ob die Kinder auch ohne diese Maßnahme den Mikroorganismus in der Anfangsphase der Besiedelung wieder loswerden.

Der zweite Teil nimmt die Wirkung der MRSA-Sanierung auf das einzelne Kind in den Fokus und damit die Frage, ob die Kinder nach Sanierung (kurzfristig) negativ werden, welche möglichen sanierungshemmenden Faktoren dafür eine Rolle spielen können und ob durch den Sanierungsversuch Infektionen mit MRSA verhindert werden können – v.a. im Kontext von anstehenden Operationen.

Der dritte Teil beschäftigt sich mit möglichen Nebenwirkungen der Sanierung bei Früh- und Neugeborenen.

Alle Daten wurden retrospektiv aus den Patient\_innenakten erhoben. Ein Ethikvotum zur Durchführung dieser retrospektiven Studie war nicht erforderlich. Die Auswertung von Patient\_innendaten, die im Rahmen der Krankenhausbehandlung bereits erhoben wurden, ist nach §25 Berliner Landeskrankenhausgesetz ohne Einwilligung der Patient\_innen bzw. ihrer rechtlichen Vertreter\_innen möglich [88].

## **4.1. Ablauf der Sanierung**

Die Sanierung wurde nach folgender Methode durchgeführt:

Über fünf aufeinanderfolgende Tage wurde viermal täglich Mupirocin-Nasensalbe appliziert und 0,05% Octenidin-Lösung lokal im Rachen angewendet. Einmal täglich wurde der ganze Körper mit einer 0,05% Octenidin-Lösung gewaschen, wobei das Produkt zwei Minuten lang einwirken musste. Kinder im Inkubator wurden in eben diesem gewaschen, Kinder im Wärmebett wurden während der Waschung zusätzlich mit zwei Wärmelampen bestrahlt. Dadurch sollte eine Auskühlung verhindert werden.

Zur Wiederherstellung einer gesunden Darmflora zum Zweck der Konkurrenz mit MRSA wurden ihnen zehn Tage lang Bifidobakterien und Laktobazillen in Form von zweimal täglich einer halben Kapsel Infloran<sup>®</sup> verabreicht.

Zudem wurde auch versucht, sanierungshemmende Faktoren im direkten Umfeld der Früh- und Neugeborenen zu minimieren. Dies beinhaltete innerhalb dieser fünf Tage den täglichen Wechsel der Bettwäsche, der Magensonden, O<sub>2</sub>-Brillen und High-Flow-Sonden sowie die Entsorgung angebrochener Salben und anderer patientenbezogener Pflegeprodukte. Der tägliche Wechsel eines nasalen Tubus wäre aus hygienischer Sicht sinnvoll, um jedes mögliche Keimreservoir zu beseitigen. Aus klinischer Perspektive ist dies jedoch nicht anzuraten, um zusätzlichen Stress zu vermeiden, und wurde somit nicht durchgeführt. An den Tagen 1, 3 und 5 der Sanierung wurde zusätzlich der Inkubator bzw. das Wärmebett ausgetauscht. Bei Eltern mit MRSA-Nachweis wurde ebenfalls - wenn möglich zeitgleich - eine Sanierung versucht.

## **4.2. Einflussfaktoren auf MRSA-Trägerschaft von Früh- und Neugeborenen im stationären Rahmen zwei Wochen nach Erstnachweis**

### **4.2.1. Studiendesign**

In Form einer retrospektiven Kohortenstudie wurden Faktoren untersucht, die Einfluss auf die MRSA-Trägerschaft bei MRSA besiedelten Früh- und Neugeborenen kurze Zeit nach dem Erstnachweis haben könnten.

Stichtag hierfür war der Tag 14 nach MRSA-Erstnachweis.

Die Kohorte der MRSA-positiven Früh- und Neugeborenen wurde am Stichtag im Hinblick auf ihre MRSA-Trägerschaft bewertet. Wieder MRSA-negativ war ein Kind dann, wenn aufeinanderfolgende Abstriche an mindestens drei verschiedenen Tagen negativ waren. Ein Abstrich galt im Allgemeinen nur dann als gültig, wenn der Abstand zwischen Abstrich und vorherigem eventuellen Sanierungsversuch oder Antibiotikagabe mindestens 48h betrug. Ein

Kind galt retrospektiv auch dann als MRSA-negativ, wenn am Tag 14 nur der erste negative Abstrich vorlag und die fehlenden zwei erst später folgten. Aus retrospektiver Sicht erscheint dieses Vorgehen gerechtfertigt, auch wenn diese Kinder in prospektiver Sicht an Tag 14 noch nicht als negativ eingestuft werden konnten.

Als am Stichtag MRSA-positiv wurde jedes Kind betrachtet, bei dem es keine gültigen, aufeinanderfolgenden negativen Abstriche an mindestens drei unterschiedlichen Tagen gab.

Diese beiden Gruppen wurden nun miteinander unter folgender Fragestellung verglichen:

Ist die Sanierung ein Einflussfaktor für die MRSA-Negativität der Kinder oder verlieren die Kinder den Erreger auch ohne Sanierung in diesem Zeitraum?

Welche anderen endogenen bzw. exogenen Faktoren sind dafür entscheidend?

Der Stichtag wurde retrospektiv bestimmt. Zwar ist der Zeitpunkt willkürlich gewählt, doch flossen folgende zeitlichen Überlegungen in die Entscheidung ein: Zeitraum zwischen Abstrich und dessen Ergebnis, Sanierungsvorbereitungen, Sanierungstage, Mindestabstand zwischen Sanierungsende und gültigen Abstrichen. Dadurch sollte gewährleistet sein, dass am Stichtag bei einem Teil der Kinder bereits ein Sanierungsversuch durchgeführt wurde.

#### **4.2.2. Studienpopulation**

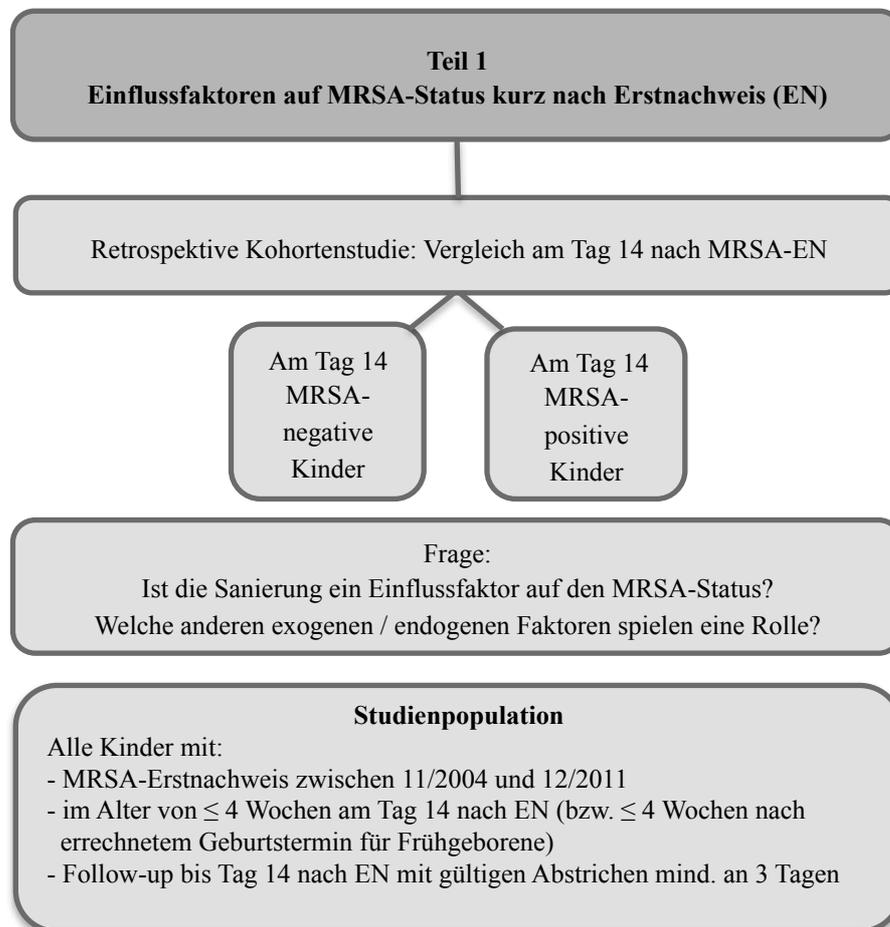
Dieser Teil der Studie umfasst früh- und neugeborene Patient\_innen, bei denen zwischen November 2004 und Dezember 2011 MRSA erstmalig nachgewiesen wurde, unabhängig davon, ob ein Sanierungsversuch bei ihnen durchgeführt wurde.

Am Tag 14 nach Erstnachweis durften sie das Alter von maximal vier Wochen nach Geburt bzw. bei Frühgeborenen nach errechnetem Geburtstermin nicht überschreiten. Bekanntermaßen bezeichnet man zwar ein Kind nur für den Zeitraum ab der Geburt bis zum Alter von 28 Tagen als Neugeborenes [89], doch ein Großteil der Patient\_innen der Neonatologie und damit der vom MRSA-Ausbruch betroffenen Kinder sind Frühgeborene. Diese können aufgrund ihrer Unreife bei Geburt und ihres meist geringeren Geburtsgewichtes nach vier Wochen noch nicht gleichgesetzt werden mit laut Geburtsdatum ebenso alten Reifgeborenen. Um dieser Diskrepanz gerecht zu werden, wurden in dieser Studie auch alle Frühgeborenen eingeschlossen, deren Erstnachweis innerhalb von vier Wochen nach ihrem errechneten Geburtstermin liegt, die somit jedoch nicht unter die klassische Definition eines Neugeborenen fallen.

Das Follow-up musste mindestens den Zeitraum bis zum Stichtag sowie gültige Abstriche an mindestens drei unterschiedlichen Tagen nach Erstnachweis umfassen. Früh-/Neugeborene, die nach einem anderen Sanierungskonzept saniert wurden oder bis zum Tag 14 Mupirocin-

Nasensalbe außerhalb der Sanierungsmaßnahmen erhielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Da die Patient\_innendaten retrospektiv aus der Akte erhoben wurden, musste selbstverständlich eine ausreichende Dokumentation vorhanden sein.

**Abbildung 1: Überblick über Teil 1**



### 4.3. Wirkung der MRSA-Sanierung

#### 4.3.1. Studiendesign zur Untersuchung der Wirkung der MRSA-Sanierung auf die MRSA-Trägerschaft inklusive Analyse möglicher sanierungshemmender Faktoren

Auch bei diesem Teil der Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie.

Nur die Kinder mit Sanierungsversuch wurden einbezogen. Retrospektiv wurden die nach Sanierungsversuch MRSA-negativen Kinder mit den Kindern, die nach Sanierungsversuch MRSA-positiv waren, auf mögliche sanierungshemmende Faktoren hin verglichen. Als MRSA-negativ galten Kinder, die nach dem Sanierungsversuch gültige, aufeinanderfolgende negative Abstriche an mindestens drei Tagen hatten. MRSA-positiv waren die Kinder, die diese Kriterien nicht erfüllten. Zusätzlich wurde ermittelt, wie viele Kinder, die nach Sanierung initial negativ wurden, langfristig (d.h. bis zum Ende des jeweiligen Follow-up) MRSA-negativ blieben.

### **4.3.2. Studienpopulation**

Zusätzlich zu den Kriterien des 1. Teils der Studie galten folgende Ein-/Ausschlusskriterien: Nur Früh-/Neugeborenen mit Sanierungsversuch innerhalb der ersten vier Lebenswochen (für Reifgeborene) bzw. innerhalb von vier Wochen nach errechnetem Geburtstermin (für Frühgeborene) wurden eingeschlossen. Das Follow-up musste gültige Abstriche an mindestens drei verschiedenen Tagen nach Sanierung umfassen, um in die Analyse mit aufgenommen zu werden.

### **4.3.3. Studiendesign zur Untersuchung der Wirkung der MRSA-Sanierung zur Infektionsprävention**

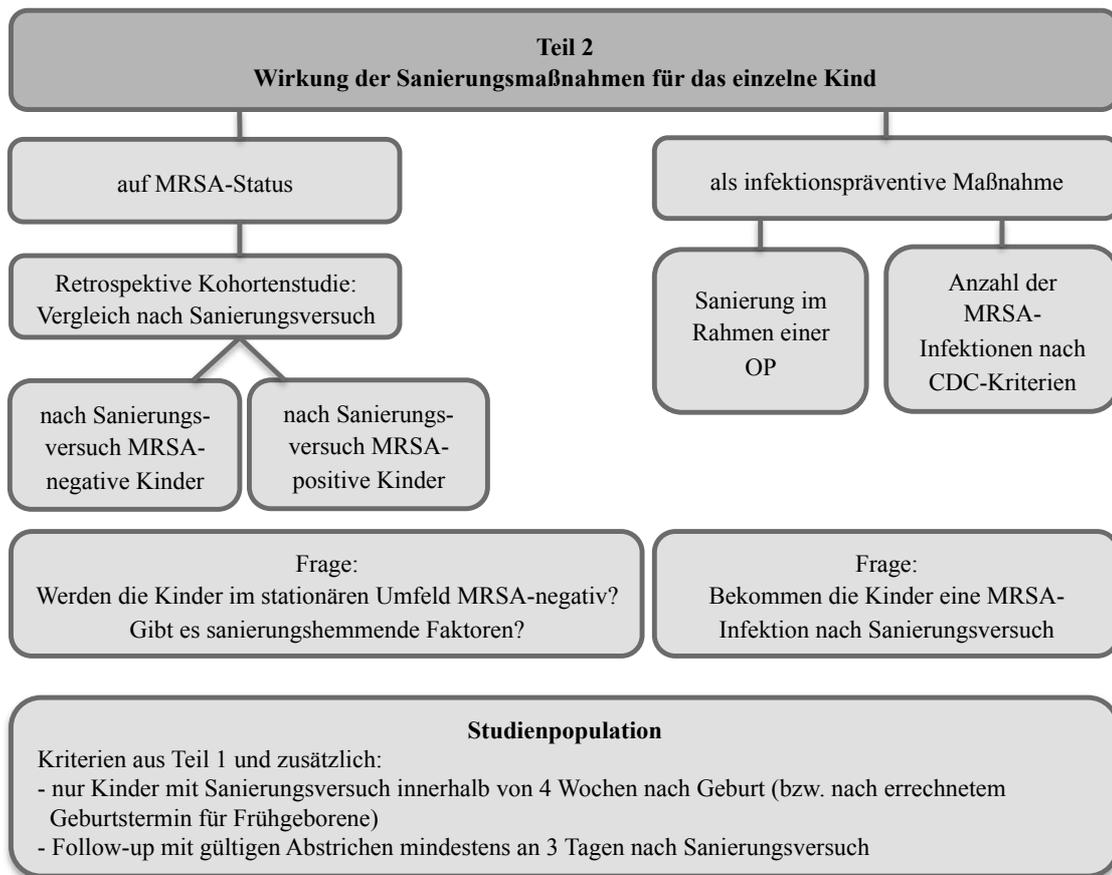
Um den Effekt der Sanierung bezüglich der Prävention von endogenen Infektionen abzuschätzen, wurden MRSA-Infektionen während des gesamten KKH-Aufenthaltes sowie MRSA-Infektionen, die nach einem Sanierungsversuch auftraten, erfasst. Zur Definition einer MRSA-Infektion wurden die NEO-KISS-Definitionen [90] sowie die Definitionen der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [91] verwendet (s. Anhang S.78). Es wurde auch evaluiert, in wie vielen Fällen eine Sanierung unmittelbar im Kontext einer Operation vorgenommen wurde und ob dabei nachfolgend eine Infektion auftrat.

Ein möglicherweise kurzfristig negativer MRSA-Status und somit eine theoretisch mögliche infektionspräventive Wirkung der Sanierung im Kontext von Operationen sollte erfasst werden. Dafür wurde zusätzlich erhoben, wie viele Kinder zumindest einen einzigen gültigen negativen Abstrich nach der Sanierung – oder auch noch während der Sanierung - hatten.

### **4.3.4. Studienpopulation**

Die Studienpopulation entspricht der Studienpopulation zur Analyse der Wirkung der MRSA-Sanierung auf MRSA-Status (s. oben).

**Abbildung 2: Überblick über Teil 2**



#### 4.4. Nebenwirkungen der MRSA-Sanierung

Auf speziellen Überwachungsbögen (s. im Anhang) wurden an jedem der fünf Tage mögliche Nebenwirkungen der Sanierung vom jeweils betreuenden Intensivpflegepersonal aufgezeichnet. In Bezug auf die Applikation der Nasensalbe wurde eine behinderte Nasenatmung und vermehrte Nasensekretion dokumentiert. Zudem wurde beobachtet, ob durch die Bepinselung mit Octenidin-Lösung eine rote oder wunde Mundschleimhaut auftrat.

Bezüglich der Waschung wurden Art und Erscheinungsort möglicher Hautsymptome wie z. B. Rötung oder Trockenheit und das Auftreten von Ereignissen während der Waschung wie z. B. Bradykardie oder Apnoe notiert. Die Körpertemperatur der Früh-/Neugeborenen vor und nach der Waschung wurde rektal gemessen und vermerkt.

Außerdem wurde der SaO<sub>2</sub>-Verlauf während der Mupirocin-Anwendung genau beobachtet, um ein schnelles Eingreifen bei möglichen respiratorischen Vorfällen zu ermöglichen.

#### 4.4.1. Studiendesign

Es handelt sich bei diesem Teil der Studie um eine Auflistung, wie häufig die oben genannten möglichen Nebenwirkungen tatsächlich aufgetreten sind.

Der Unterschied der Temperatur vor und nach der Waschung sowie die absolute Temperatur nach der Waschung wurden genauer analysiert.

Dafür wurden die gemessenen Temperaturen eines Sanierungstages betrachtet – sprich pro Kind wurde nur je ein Wert in die Analyse einbezogen. Retrospektiv wurde der Sanierungstag mit den meisten Messdaten (Tag 4) ausgewählt.

Die Kinder wurden in zwei Gewichtskategorien aufgeteilt, um zu ermitteln, ob der Temperaturunterschied bzw. die Temperatur nach der Waschung mit dem Tagesgewicht bei Sanierung zusammenhängt. Leichtere Kinder unter 2000g und schwerere Kinder über oder gleich 2000g Tagesgewicht bilden dabei je eine Gruppe.

Zur Bewertung der absoluten Temperatur nach der Waschung wurde die WHO-Klassifikation für Hypothermie [92] herangezogen und nach folgenden Kriterien definiert:

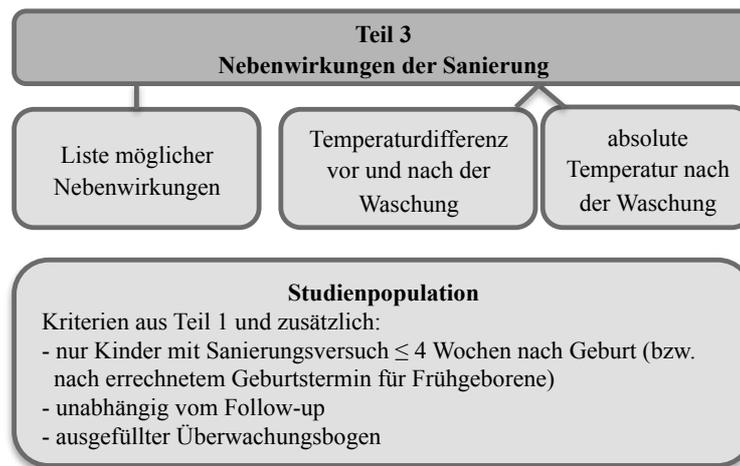
<b>Kältestress oder milde Hypothermie</b>	36,0-36,4°C
<b>Moderate Hypothermie</b>	32,0-35,9°C
<b>Schwere Hypothermie</b>	< 32°C

#### 4.4.2. Studienpopulation

Zusätzlich zu den Ein-/Ausschlusskriterien des ersten Teils galten folgende Bedingungen:

Nur Kinder mit einem Sanierungsversuch innerhalb der ersten 4 Wochen ab Geburt bzw. für Frühgeborene ab ihrem errechneten Geburtstermin wurden eingeschlossen. Zudem musste der Überwachungsbogen zu möglichen Nebenwirkungen ausgefüllt in der Akte vorhanden sein.

**Abbildung 3: Überblick über Teil 3**



## **4.5. Nachweis von MRSA**

### **4.5.1. MRSA-Abstriche auf Station**

Auf den Stationen der Neonatologie wurden MRSA-Abstriche entweder aufgrund klinischer Verdachtsmomente oder im Rahmen des MRSA-Screening gewonnen. In Zeiten mit erhöhtem MRSA-Aufkommen auf den Stationen wurden alle Kinder im Rahmen des Screenings bis zu zweimal pro Woche abgestrichen.

### **4.5.2. Labordiagnostischer Nachweis von MRSA**

Zunächst wurden für den kulturellen Nachweis von MRSA chromogene Selektivmedien verwendet (CHROMagar<sup>TM</sup> MRSA von Mast bis 2012, dann chromID<sup>®</sup> MRSA von bioMérieux). Anschließend wurde das Wachstum von MRSA mittels zweier Latexagglutinationstests zum Nachweis des Clumping-Faktors und des modifizierten Penicillin-Bindeproteins 2' (PBP2') bestätigt.

## **4.6. Statistische Methoden**

Für die univariate Analyse wurde zum Vergleich der beiden Gruppen (für den ersten und zweiten Teil) für 0/1-Variablen der p-Wert mit dem exakten Test nach Fisher ermittelt. Für kontinuierliche Variablen wurde zur Identifizierung des p-Wertes der Mann-Whitney-Test als nichtparametrischer Test ausgewählt. Dabei wurde der asymptotische p-Wert für den ersten Teil mit größerer Fallzahl (auch Kinder ohne Sanierungsversuch), der exakte p-Wert beim zweiten Teil mit kleinerer Fallzahl (nur Kinder mit Sanierungsversuch) ausgewählt.

Um die Temperaturdifferenzen vor und nach der Waschung im Rahmen der Sanierung näher zu analysieren, wurde der p-Wert über den Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben berechnet.

Für Variablen mit mehr als zwei Kategorien – wie für das Ausmaß der Hypothermie nach der Waschung - wurde der p-Wert über den Chi-Quadrat-Test nach Pearson ermittelt.

Für die multivariate Analyse wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Dafür wurde für die Variablenselektion die schrittweise vorwärts gerichtete Methode verwendet. Um in das Modell aufgenommen zu werden, musste ein Parameter einen p-Wert von  $\leq 0,05$  aufweisen, aus dem Modell entfernt wurde ein Parameter ab einem p-Wert von  $\geq 0,1$ .

Im ersten Teil der Studie wurde so das einfache und adjustierte Odds Ratio für die Variable „Sanierungsversuch“ berechnet, um den Effekt der Sanierung abzuschätzen. Eine multivariate Analyse wurde für die beiden ersten Teile der Studie durchgeführt, nicht jedoch für den dritten Teil.

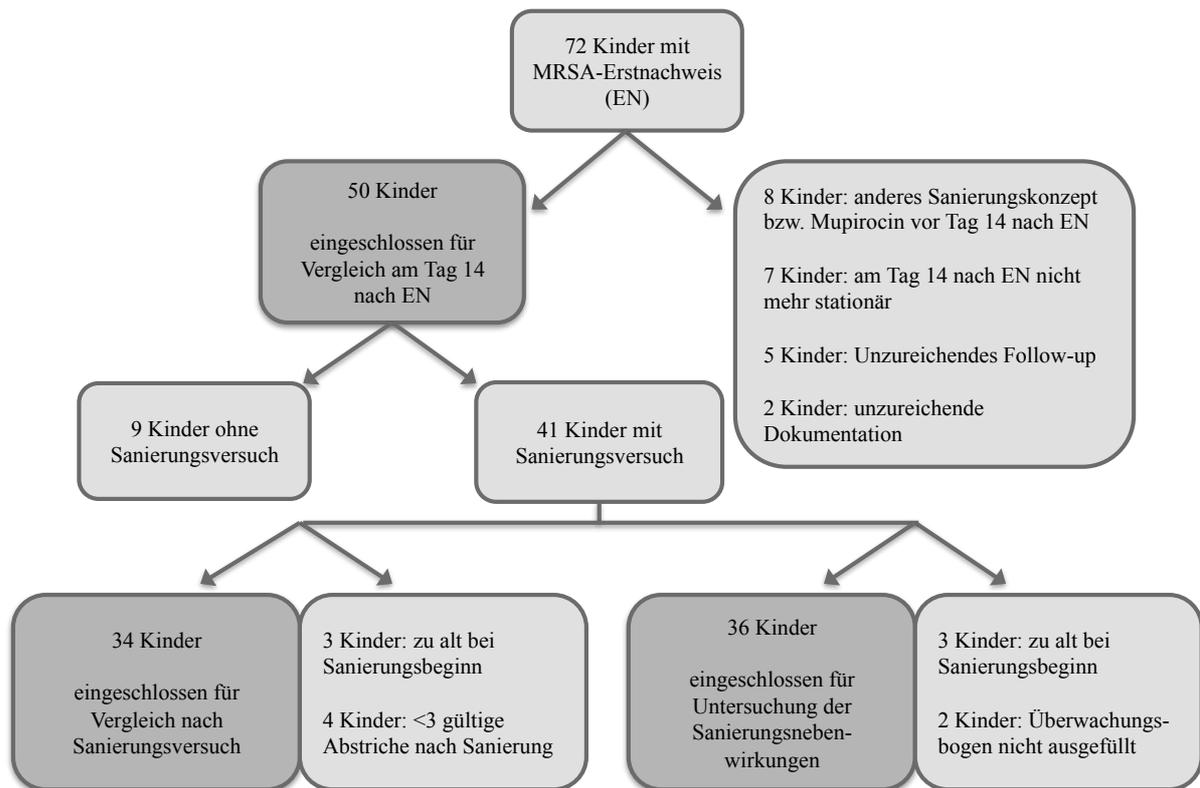
Alle Daten wurden mit IBM SPSS Statistics Version 20.0 für Mac analysiert. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant gewertet.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Beschreibung des Datensatzes

Die Abbildung 4 beschreibt das Zustandekommen der Studienpopulationen und der jeweiligen Anzahl und Gründe der Ausschlüsse.

Abbildung 4: Studienpopulationen und Ausschlüsse



Einige wesentliche Merkmale der grundlegenden Studienpopulation gehen aus Tabelle 2 hervor. Zusätzlich erwähnenswert scheint der Ort der Erstbesiedelung durch MRSA. Im Nasenrachenraum wurde der Erreger erstmalig bei genau der Hälfte der 50 Kinder nachgewiesen, perianal, rektal oder im Stuhl in 9 Fällen sowie bei 13 Kindern sowohl im Nasenrachenraum als auch perianal, rektal oder im Stuhl. Je einmal wurde MRSA zum ersten Mal im Blut, in Urin und Blut gleichzeitig und im Tracheobronchialsekret nachgewiesen.

Von den 50 Kindern waren 16 Kinder (32%) am Ende des jeweiligen Follow-up negativ. Das Follow-up dauerte dank der Abstriche, die ambulant im angegliederten Sozialpädiatrischen Zentrum durchgeführt wurden, in der Zeit nach dem Krankenhausaufenthalt an. Im Median betrug es 248 Tage (Minimum 14 Tage, Maximum 732 Tage).

Dieses Ergebnis spiegelt aufgrund zusätzlicher ambulant durchgeführter Abstriche jedoch nicht wider, inwiefern die Früh-/Neugeborenen im stationären Rahmen negativ werden.

Von diesen 16 Kindern, die am Ende ihres jeweiligen Follow-up negativ waren, wurden 8 Kinder schon während ihres stationären Aufenthaltes negativ, d.h., alle drei notwendigen negativen MRSA-Abstriche wurden noch im Krankenhaus entnommen. Bei einem zusätzlichen Kind war zumindest der erste notwendige Abstrich noch während des Krankenhausaufenthaltes negativ, d.h., die Grundlage der MRSA-Negativität bestand bereits im Krankenhaus. Alle weiteren sieben Kinder, die am Ende ihres Follow-up negativ waren, haben den Erreger erst im ambulanten Bereich verloren.

Während des Krankenhausaufenthaltes traten nach NEO-KISS- und CDC-Kriterien bei fünf Kindern (10%) Infektionen mit MRSA auf. Es handelte sich in drei Fällen um eine primäre Sepsis, in einem Fall um eine asymptomatische Bakteriurie mit sekundärer Sepsis und um eine postoperative oberflächliche Wundinfektion. Sehr viel häufiger war der Verdacht auf eine MRSA-Infektion in der Akte vermerkt oder die Diagnose einer MRSA-Infektion gestellt worden, ohne dass diese Kriterien erfüllt waren.

**Tabelle 2: Deskription der Studienpopulation**

<b>Demographische Daten</b>		<b>gesamt (n=50)</b>
	Weibliches Geschlecht <i>n (%)</i>	<b>25 (50%)</b>
	Geburtsgewicht (g) <i>Q 0,5 (25-75)</i>	<b>930 (710-1451)</b>
	Gestationsalter bei Geburt (w+d) <i>Q 0,5 (25-75)</i>	<b>28+3 (25+6-30+3)</b>
	Mehrlingsgeburt <i>n (%)</i>	<b>27 (54%)</b>
<b>Klinische Daten</b>		
	Geburtsmodus vaginal <i>n (%)</i>	<b>2 (4%)</b>
	Alter bei Erstdiagnose (d) <i>Q 0,5 (25-75)</i>	<b>15 (7-35)</b>
	korrigiertes Gestationsalter bei Erstdiagnose (w+d) <i>Q 0,5 (25-75)</i>	<b>32+0 (29+5-33+5)</b>
	Gewicht bei Erstdiagnose (g) <i>Q 0,5 (25-75)</i>	<b>1295 (1023-1795)</b>
	OP bis Erstdiagnose <i>n (%)</i>	<b>12 (24%)</b>
	OP stationär <i>n (%)</i>	<b>23 (46%)</b>
<i>n (%) = Anzahl (Prozent), Q 0,5 (25-75) = Median (25.-75. Perzentile), g = Gramm, d = Tage, w+d = Wochen+Tage.</i>		

## **5.2. Vergleich der Früh- und Neugeborenen am Tag 14 nach Erstdiagnose**

Von 50 Kindern, die in die Studie eingeschlossen wurden, waren am Tag 14 nach MRSA-Erstdiagnose 39 Kinder immer noch besiedelt. Nur 11 Kinder hatten den Erreger in diesem Zeitraum verloren.

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse des Vergleichs dieser beiden Gruppen. Wie auch aus Tabelle 3 hervorgeht, wurde bei 73% der Früh-/Neugeborenen, die zu diesem Stichtag negativ waren, zuvor ein Sanierungsversuch durchgeführt (vs. 51% bei den am Stichtag positiven Kindern). Es konnte jedoch dabei kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Von den 22 Kindern, bei denen innerhalb von zwei Wochen nach Erstdiagnose kein Sanierungsversuch durchgeführt wurde, verloren drei den Erreger. Somit beträgt die Rate an Spontanverlusten ca. 14%, während mit 8 von den 28 Kindern mit einem Sanierungsversuch in diesem Zeitraum ca. 29% MRSA-negativ wurden.

Bezüglich anderer Kriterien waren sich die beiden Gruppen sehr ähnlich und unterschieden sich nicht in einem statistisch signifikanten Ausmaß.

So waren die an Tag 14 MRSA-Negativen tendenziell etwas seltener Mehrlingsgeburten, wurden etwas häufiger vaginal entbunden und hatten ein höheres Lebensalter bei Erstdiagnose. Bei der Gruppe der MRSA-Positiven am Tag 14 nach Erstdiagnose gab es tendenziell eine höhere Zahl an MRSA-Infektionen in diesem Zeitraum. Bei zwei dieser vier Kinder mit MRSA-Infektion bis zum Tag 14 nach Erstdiagnose wurde dennoch eine MRSA-Sanierung bis zum Stichtag ohne Erfolg durchgeführt.

Auch bezüglich der Anwendung von Devices sind sich die beiden Gruppen sehr ähnlich. So hatte - bis auf eines - jedes der Früh-/Neugeborenen an mindestens einem Tag innerhalb der zwei Wochen nach Erstdiagnose Kunststoffmaterial in der Nase – und das für im Median 14 Tage. Zwei Drittel der Kinder hatte einen Gefäßkatheter für im Median 4 Tage innerhalb dieses Zeitraums.

**Tabelle 3: Vergleich der am Tag 14 nach Erstdiagnose MRSA-negativen mit den MRSA-positiven Kindern**

	MRSA-negativ	MRSA-positiv	RR (95%CI)	P
	n = 11	n = 39		
	Angabe in Anzahl (Prozent) bzw. Median (25.-75. Perzentile)			
<b><u>Bei Geburt</u></b>				
Weibliches Geschlecht	7 (64%)	18 (46%)	1,75 (0,6-5,2)	0,496
Vaginale Geburt	1 (9%)	1 (3%)	2,4 (0,5-10,6)	0,395
Mehrlingsgeburt	5 (45%)	22 (56%)	0,71 (0,2-2,0)	0,733
Geburtsgewicht (g)	800 (631-1240)	980 (740-1540)		0,256
Gestationsalter bei Geburt (w+d)	28+3 (24+5-30+0)	28+2 (25+6-31+4)		0,598
<b><u>Bei Erstdiagnose</u></b>				
Gewicht (g)	1290 (1090-2300)	1300 (970-1785)		0,972

Korrigiertes Gestationsalter (w+d)	32+0 (30+3-34+0)	31+6 (29+3-33+5)		0,734
Alter (d)	22 (8-51)	13 (7-34)		0,467
<b><u>Am Tag 14 nach Erstdiagnose</u></b>				
Gewicht (g)	1700 (1400-2700)	1730 (1340-2230)		0,935
Korrigiertes Gestationsalter (w+d)	34+0 (32+3-36+0)	33+6 (31+3-35+5)		0,682
Alter (d)	36 (22-65)	27 (21-48)		0,475
<b>Sanierungsversuch bis Tag 14 nach EN</b>	<b>8 (73%)</b>	<b>20 (51%)</b>	<b>2,1 (0,6-7)</b>	<b>0,306</b>
<b><u>Zwischen EN und Tag 14 nach EN</u></b>				
Kunststoff-Device in Nase / Mund *	11 (100%)	38 (97%)	Kein Wert	1
Tage mit Kunststoff-Device in Nase / Mund (d) +	14 (14-14)	14 (13-14)		0,272
Gefäßkatheter *	6 (55%)	27 (69%)	0,62 (0,2-1,7)	0,475
Gefäßkatheter-Tage (d) +	4 (0-5)	4 (0-10)		0,282
Länge des Follow-up (d)	231 (41-375)	255 (46-466)		0,504
OP *	1 (9%)	6 (15%)	0,61 (0,1-4,1)	1
OP im KKH	5 (45%)	18 (46%)	0,98 (0,3-2,8)	1
OP bis Tag 14 nach EN	4 (36%)	14 (36%)	1,02 (0,3-3,0)	1
MRSA-Infektion im KKH	0 (0%)	5 (13%)	kein Wert	0,573
MRSA-Infektion bis Tag 14 nach EN	0 (0%)	4 (10%)	kein Wert	0,563
NEC	1 (9%)	5 (13%)	0,73 (0,1-4,8)	1
IVH Grad 3 oder 4	1 (9%)	2 (5%)	1,57 (0,3-8,5)	0,534
Tod	0 (0%)	3 (8%)	kein Wert	1
KKH-Aufenthaltsdauer (d)	73 (49-96)	60 (45-96)		0,656
KKH-Aufenthaltsdauer nach EN (d)	41 (35-66)	40 (25-69)		0,897
* an mind. einem Tag zwischen Erstdiagnose und Tag 14 nach Erstdiagnose				
+ Tage zwischen Erstdiagnose und Tag 14 nach Erstdiagnose				
<i>n = Anzahl, g = Gramm, d = Tage, w+d = Wochen+Tage, EN = Erstdiagnose, KKH = Krankenhaus, OP = Operation, NEC = nekrotisierende Enterocolitis, IVH = intraventrikuläre Hämorrhagie</i>				

Tabelle 4 vergleicht die Anwendung verschiedener Devices innerhalb der ersten zwei Wochen nach Erstdiagnose in den beiden Gruppen. Auch hierbei gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den am Tag 14 nach Erstdiagnose MRSA-Negativen bzw. Positiven.

**Tabelle 4: Devices zwischen Erstdiagnose und Tag 14 danach**

	MRSA-negativ	MRSA-positiv	RR (95% CI)	p
	n = 11	n = 39		
	Angabe in Anzahl (Prozent) bzw. Median (25.-75. Perzentile)			
<b>Gefäßkatheter</b>				
ZVK *	1 (9%)	5 (13%)	0,7 (0,1-4,8)	1
ZVK (d) +	0 (0-0)	0 (0-0)		0,787
PVK *	6 (55%)	27 (69%)	0,6 (0,2-1,7)	0,475
PVK (d) +	4 (0-5)	4 (0-10)		0,251
NAK bzw. art. Zugang*	0 (0%)	0 (0%)	Kein Wert	Kein Wert
NAK bzw. art. Zugang (d) +	0 (0-0)	0 (0-0)		1
NVK *	1 (9%)	0 (0%)	4,9 (2,8-8,5)	0,22
NVK (d) +	0 (0-0)	0 (0-0)		0,06
<b>Parenterale Ernährung</b>				
Parenterale Ernährung mit Aminosäuren *	5 (45%)	16 (41%)	1,2 (0,4-3,3)	1
Parenterale Ernährung mit Aminosäuren (d) +	0 (0-4)	0 (0-7)		0,620
Parenterale Ernährung mit Lipiden *	5 (45%)	15 (38%)	1,3 (0,4-3,5)	0,736
Parenterale Ernährung mit Lipiden (d) +	0 (0-3)	0 (0-4)		0,958
<b>Kunststoff-Device in der Nase</b>				
Naso-/orogastrale Sonde *	11 (100%)	38 (97%)	Kein Wert	1
Naso-/orogastrale Sonde (d) +	14 (14-14)	14 (13-14)		0,272
Beatmung über Tubus *	1 (9%)	7 (18%)	0,5 (0,1-3,5)	0,666
Beatmung über Tubus (d) +	0 (0-0)	0 (0-0)		0,419
Beatmung mit CPAP *	4 (36%)	15 (38%)	0,9 (0,3-2,8)	1
Beatmung mit CPAP (d) +	0 (0-5)	0 (0-4)		0,946
Beatmung mit SIMV/IPPV oder HFO *	1 (9%)	7 (18%)	0,5 (0,1-3,5)	0,666
Beatmung mit SIMV/IPPV oder HFO (d) +	0 (0-0)	0 (0-0)		0,441
O2- / High-Flow-Brille *	4 (36%)	15 (38%)	0,9 (0,3-2,8)	1
O2- / High-Flow-Brille (d) +	0 (0-7)	0 (0-5)		0,957
* an mind. einem Tag zwischen Erstdiagnose und Tag 14 nach Erstdiagnose				
+ Tage mit dem jeweiligen Device zwischen Erstdiagnose und Tag 14 nach Erstdiagnose				
n = Anzahl, d = Tage, ZVK = zentraler Venenkatheter, PVK = peripherer Venenkatheter, NAK = Nabelarterienkatheter, art. = arteriell, NVK = Nabelvenenkatheter, CPAP = continuous positive airway pressure, SIMV/IPPV = synchronized intermittent mandatory ventilation / intermittent positive pressure ventilation, HFO = high frequency oscillation ventilation, O2- = Sauerstoff-				

Tabelle 5 gibt über die Verwendung systemischer und lokaler Antibiotika bei den Früh-/Neugeborenen genauer Auskunft. Insgesamt scheinen Antibiotika in der Studienpopulation

häufig angewendet worden zu sein. 4/5 der Patient\_innen bekam an mindestens 1 Tag während des stationären Aufenthaltes systemische Antibiotika, im Median 10 Tage lang.

Eine Aufteilung in die Verwendung MRSA-wirksamer bzw. MRSA-unwirksamer Antibiotika zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Fünf Kinder erhielten in den zwei Wochen nach Erstdiagnose auch lokale, MRSA-wirksame Antibiotika. Dabei handelte es sich um Erythromycin-Augentropfen und Gentamicin-Augensalbe.

**Tabelle 5: Antibiotikatherapie -Vergleich der am Tag 14 nach Erstdiagnose MRSA-Negativen und MRSA-Positiven**

	MRSA-negativ	MRSA-positiv	RR (95% CI)	p
	n = 11	n = 39		
	Angabe in Anzahl (Prozent) bzw. Median (25.-75. Perzentile)			
<b><u>Systemische Antibiotikatherapie während des KKH-Aufenthalts</u></b>				
Systemische Antibiotikatherapie	10 (91%)	30 (77%)	2,5 (0,4-17,2)	0,424
Systemische Antibiotikatherapie (d)	8 (2-17)	10 (2-24)		0,672
nur MRSA-unwirksam	7 (64%)	25 (64%)	0,98 (0,3-2,9)	1
nur MRSA-unwirksam (d)	2 (0-9)	2 (0-9)		0,885
auch MRSA-wirksam	10 (91%)	30 (77%)	2,5 (0,4-17,2)	0,424
auch MRSA-wirksam (d)	3 (2-7)	4 (2-18)		0,486
<b><u>Systemische Antibiotikatherapie zwischen Erstdiagnose und Tag 14 nach Erstdiagnose</u></b>				
Systemische Antibiotikatherapie*	1 (9%)	13 (33%)	0,3 (0,0-1,8)	0,148
Systemische Antibiotikatherapie (d) +	0 (0-0)	0 (0-9)		0,095
nur MRSA-unwirksam*	1 (9%)	6 (15%)	0,6 (0,1-4,1)	1
nur MRSA-unwirksam (d)+	0 (0-0)	0 (0-0)		0,628
auch MRSA-wirksam*	1 (9%)	13 (33%)	0,3 (0,0-1,8)	0,148
auch MRSA-wirksam (d) +	0 (0-0)	0 (0-6)		0,089
<b><u>Systemische Antibiotikatherapie ab Geburt bis Tag 14 nach Erstdiagnose</u></b>				
Systemische Antibiotikatherapie	10 (91%)	30 (77%)	2,5 (0,4-17,2)	0,424
Systemische Antibiotikatherapie (d)	8 (2-12)	10 (2-16)		0,588
nur MRSA-unwirksam	7 (64%)	24 (62%)	1,1 (0,4-3,2)	1
nur MRSA-unwirksam (d)	2 (0-7)	1 (0-8)		0,914
auch MRSA-wirksam	10 (91%)	30 (77%)	2,5 (0,4-17,2)	0,424
auch MRSA-wirksam (d)	3 (2-7)	4 (2-12)		0,449
<b><u>Lokale Antibiotikatherapie zwischen Erstdiagnose und Tag 14 nach Erstdiagnose</u></b>				
Lokale Antibiotikatherapie *	2 (18%)	3 (8%)	2,0 (0,6-6,8)	0,301

Lokale Antibiotikatherapie (d) +	0 (0-0)	0 (0-0)		0,290
nur MRSA-unwirksam*	0 (0%)	0 (0%)	Kein Wert	Kein Wert
nur MRSA-unwirksam (d)+	0 (0-0)	0 (0-0)		1
auch MRSA-wirksam*	2 (18%)	3 (8%)	2,0 (0,6-6,8)	0,301
auch MRSA-wirksam (d) +	0 (0-0)	0 (0-0)		0,290
* an mind. einem Tag zwischen Erstdiagnose und Tag 14 nach Erstdiagnose				
+ Tage mit dem jeweiligen Device zwischen Erstdiagnose und Tag 14 nach Erstdiagnose				
<i>n = Anzahl, d = Tage, KKH = Krankenhaus</i>				

Genau wie bei der univariaten Analyse zeigte sich auch in der multivariaten Analyse keine statistische Signifikanz. So ließ sich kein signifikanter Effekt des Sanierungsversuches bis zum Tag 14 nach Erstdiagnose nachweisen: Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, wiesen weder das einfache noch das adjustierte Odds Ratio – die hier identisch waren - dafür in der logistischen Regression eine Signifikanz auf. Das Ergebnis bezieht sich hierbei auf die Erhöhung der Chance für die am Stichtag MRSA-Negativen zuvor einen Sanierungsversuch erlebt zu haben.

**Tabelle 6: Logistische Regression zur Analyse des Effekts des Sanierungsversuches**

	OR (95% CI)	p
Sanierungsversuch bis Tag 14 nach Erstdiagnose	2,5 (0,6-11)	0,215

### 5.3. Wirkung der MRSA-Sanierung auf das einzelne Kind

#### 5.3.1. Vergleich der Früh- und Neugeborenen mit Sanierungsversuch

Nur 9 von 34 (26%) eingeschlossenen Kindern mit Sanierungsversuch waren nach der Sanierung zumindest kurzzeitig MRSA-negativ. Sie hatten also mindestens an drei verschiedenen Tagen mit einem Mindestabstand von 48h zur Sanierung je eine gültige MRSA-negative Abstrichserie. Längerfristig war die Sanierung weniger erfolgreich: Nur 4 der 9 (44%) nach Sanierung MRSA-negativen Kinder blieben bis zum Ende ihres Follow-up durchgehend negativ, d.h. nur ca. 12% der 34 Kinder mit Sanierungsversuch. 3 Kinder wurden schon nach drei negativen Abstrichserien wieder positiv getestet, 2 weitere waren eine längere Zeit negativ und wurden schließlich wieder positiv auf MRSA getestet. Insgesamt war das Follow-up nach Sanierungsende in unserer Studie im Median 291 Tage lang (25. Perzentile bei 83 und 75. Perzentile bei 454 Tagen).

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse des Vergleichs der erfolgreich sanierten Früh-/Neugeborenen mit den nach Sanierungsversuch MRSA-positiven Kindern.

Wie daraus zu entnehmen ist, waren die erfolgreich Sanierten tendenziell seltener Mehrlingsgeburten, wurden häufiger vaginal entbunden und hatten ein etwas höheres Gewicht, korrigiertes Gestations- und Lebensalter bei Erstdnachweis. Auch bei Sanierungsbeginn waren die erfolgreich Sanierten etwas schwerer und reifer.

Nach dem Nachweis von MRSA wurde bei ihnen tendenziell etwas schneller mit der Dekolonisierung begonnen.

**Tabelle 7: Vergleich der nach Sanierungsversuch MRSA-negativen mit den MRSA-positiven Kindern**

	MRSA-negativ	MRSA-positiv	RR (95%CI)	p
	n = 9	n = 25		
	Angabe in Anzahl (Prozent) bzw. Median (25.-75. Perzentile)			
<b>Bei Geburt</b>				
weibliches Geschlecht	4 (44%)	13 (52%)	,8 (0,3-2,5)	1
Vaginale Geburt	1 (11%)	0 (0%)	4,1 (2,3-7,5)	0,265
Mehrlingsgeburt	5 (56%)	16 (64%)	0,8 (0,3-2,4)	0,704
Geburtsgewicht (g)	800 (651-1570)	882 (726-1204)		0,701
Gestationsalter bei Geburt (w+d)	28+3 (24+4-31+0)	27+0 (25+4-29+1)		0,939
<b>Bei Erstdnachweis</b>				
Gewicht (g)	1405 (1138-2408)	1230 (959-1630)		0,216
Korrigiertes Gestationsalter (w+d)	32+3 (31+0-33+5)	30+1 (29+1-33+0)		0,151
Alter (d)	22 (7-56)	17 (8-36)		0,908
<b>Bei Sanierungsbeginn</b>				
Gewicht (g)	1850 (1323-2465)	1550 (1165-1948)		0,246
Korrigiertes Gestationsalter (w+d)	33+3 (31+6-35+3)	32+2 (30+3-34+5)		0,355
Alter (d)	28 (12-62)	25 (11-61)		0,908
Tage von EN bis Sanierungsversuch	3 (2-8)	4 (3-20)		0,246
Sanierungsversuch bis Tag 14 nach EN	8 (89%)	18 (72%)	2,5 (0,4-16,9)	0,403
Länge des Follow-up (d)	258 (80-447)	347 (90-493)		0,645
Follow-up nach Sanierungsende (d)	248 (70-441)	320 (81-469)		0,565
KKH-Aufenthalt nach Sanierungsversuch (d)	31 (18-47)	37 (19-62)		0,355
OP im KKH	5 (56%)	11 (44%)	1,4 (0,5-4,3)	0,703
OP (Anzahl)	1 (0-1)	0 (0-1)		0,788
MRSA-Infektion im KKH	0 (0%)	4 (16%)	Kein Wert	0,554
Neue MRSA-Infektion nach Sanierung	0 (0%)	1 (4%)	Kein Wert	1
NEC	0 (0%)	2 (8%)	Kein Wert	1
IVH Grad 3 oder 4	1 (11%)	2 (8%)	1,3 (0,2-7,1)	1

Tod	0 (0%)	1 (4%)	Kein Wert	1
KKH-Aufenthaltsdauer (d)	66 (45-92)	85 (53-97)		0,442
** an mind. einem Tag während des Sanierungsversuches				
++ Tage mit dem jeweiligen Device während des Sanierungsversuches				
*** an mind. einem Tag nach Abschluss des Sanierungsversuches				
+++ Tage mit dem jeweiligen Device nach Abschluss des Sanierungsversuches				
<i>n = Anzahl, n = Anzahl, g = Gramm, d = Tage, w+d = Wochen+Tage, EN = Erstnachweis, KKH = Krankenhaus, OP = Operation, NEC = nekrotisierende Enterocolitis, IVH = intraventrikuläre Hämorrhagie</i>				

Bei der näheren Analyse möglicher sanierungshemmender Faktoren in Form von Devices fällt auf, dass sich die Früh-/Neugeborenen beider Gruppen sehr ähneln, wie aus Tabelle 8 hervorgeht. Die nach Sanierungsversuch MRSA-Negativen hatten tendenziell seltener einen Gefäßkatheter an mindestens einem Tag während der Sanierung. In beiden Gruppen hatten fast alle zu dieser Zeit Kunststoffmaterial in der Nase – wobei nur ¼ der Kinder auch Kunststoffmaterial in der Nase hatte, das nicht im Rahmen der Sanierung gewechselt wurde.

**Tabelle 8: Devices während des Sanierungsversuches - Zusammenfassung**

	MRSA- negativ n = 9	MRSA- positiv n = 25	RR (95% CI)	p
	Angabe in Anzahl (Prozent) bzw. Median (25.-75. Perzentile)			
Gefäßkatheter **	2 (22%)	13 (52%)	0,4 (0,1-1,5)	0,240
Gefäßkatheter (d) ++	0 (0-1,5)	1 (0-4,5)		0,202
Kunststoff-Device in Nase/Mund **	8 (89%)	22 (88%)	1,1 (0,2-6,5)	1
Kunststoff-Device in Nase/Mund (d) ++	5 (5-5)	5 (5-5)		0,969
Nur wechselbares Kunststoff-Device in Nase/Mund (**1)	6 (67%)	18 (72%)	0,8 (0,3-2,7)	1
Nur wechselbares Kunststoff-Device in Nase/Mund (d) ++	5 (0-5)	5 (0-5)		0,673
Nichtwechselbares Kunststoff-Device in Nase/Mund (**2)	3 (33%)	5 (20%)	1,6 (0,5-5,1)	0,649
Nichtwechselbares Kunststoff-Device in Nase/Mund (d) ++	0 (0-3)	0 (0-0)		0,618
** an mind. einem Tag während des Sanierungsversuches				
++ Tage mit dem jeweiligen Device während des Sanierungsversuches				
1) Naso-/orogastrale Sonde und/oder O2-/High-Flow-Brille				
2) Tubus oder CPAP				
<i>n = Anzahl, d = Tage,</i>				

Tabelle 9 zeigt die Anwendung der verschiedenen Devices während des Sanierungsversuches noch einmal in ausführlicher Weise. Erwähnenswert scheint, dass die nach Sanierung MRSA-negativen Kinder während der Sanierung seltener einen peripheren Venenkatheter hatten und

etwas seltener parenteral mit Aminosäuren ernährt wurden. Auch diese Unterschiede erlangten keine statistische Signifikanz.

**Tabelle 9: Devices während des Sanierungsversuches - genaue Darstellung**

	MRSA-negativ	MRSA-positiv	RR (95%CI)	p
	n = 9	n = 25		
	Angabe in Anzahl (Prozent) bzw. Median (25.-75. Perzentile)			
<b><u>Gefäßkatheter</u></b>				
ZVK **	1 (11%)	0 (0%)	4,1 (2,3-7,5)	0,256
ZVK (d) ++	0 (0-0)	0 (0-0)		0,645
PVK **	2 (22%)	13 (52%)	0,4 (0,1-1,5)	0,240
PVK (d) ++	0 (0-1)	1 (0-4,5)		0,102
NAK bzw. art. Zugang**	0 (0%)	0 (0%)	Kein Wert	Kein Wert
NAK bzw. art. Zugang (d) ++	0 (0-0)	0 (0-0)		1
NVK **	0 (0%)	0 (0%)	Kein Wert	Kein Wert
NVK (d) ++	0 (0-0)	0 (0-0)		1
<b><u>Parenterale Ernährung</u></b>				
Parenterale Ernährung mit Aminosäuren **	2 (22%)	8 (32%)	0,7 (0,2-2,7)	0,692
Parenterale Ernährung mit Aminosäuren (d) ++	0 (0-0,5)	0 (0-3)		0,539
Parenterale Ernährung mit Lipiden **	2 (22%)	6 (24%)	0,9 (0,2-3,6)	1
Parenterale Ernährung mit Lipiden (d) ++	0 (0-0,5)	0 (0-1)		0,788
<b><u>Kunststoff-Device in der Nase</u></b>				
Naso-/orogastrale Sonde **	8 (89%)	22 (88%)	1,1 (0,2-6,5)	1
Naso-/orogastrale Sonde (d) ++	5 (5-5)	5 (5-5)		0,969
Beatmung über Tubus **	0 (0%)	2 (8%)	Kein Wert	1
Beatmung über Tubus (d) ++	0 (0-0)	0 (0-0)		0,730
Beatmung mit CPAP **	3 (33%)	3 (12%)	2,3 (0,8-6,8)	0,306
Beatmung mit CPAP (d) ++	0 (0-3)	0 (0-0)		0,397
Beatmung mit SIMV/IPPV oder HFO **	0 (0%)	2 (8%)	Kein Wert	1
Beatmung mit SIMV/IPPV oder HFO (d) ++	0 (0-0)	0 (0-0)		0,730
O2- / High-Flow-Brille **	2 (22%)	12 (48%)	0,4 (0,1-1,7)	0,250
O2- / High-Flow-Brille (d) ++	0 (0-2,5)	0 (0-4)		0,397
** an mind. einem Tag während des Sanierungsversuches				
++ Tage mit dem jeweiligen Device während des Sanierungsversuches				
<i>n = Anzahl, d = Tage, ZVK = zentraler Venenkatheter, PVK = peripherer Venenkatheter, NAK = Nabelarterienkatheter, art. = arteriell, NVK = Nabelvenenkatheter, CPAP = continuous positive airway pressure, SIMV/IPPV = synchronized intermittent mandatory ventilation / intermittent positive pressure ventilation, HFO = high frequency oscillation ventilation, O2- = Sauerstoff-</i>				

Ein weiterer, interessanter Aspekt ist die Frage, welche Auswirkungen eine Antibiotikabehandlung auf den MRSA-Status nach Sanierung haben könnte. In Tabelle 10 zeigt sich eine genauere Aufschlüsselung nach Zeitpunkt der Anwendung und MRSA-Wirksamkeit des Antibiotikums.

So kamen noch während des Sanierungsversuches bei 6 der 25 (24%) anschließend MRSA-positiven Früh-/Neugeborenen MRSA-wirksame systemisch angewandte Antibiotika zum Einsatz und auch noch nach der Sanierung in 8 Fällen (32%). Bei den erfolgreich sanierten Kindern kamen während des Sanierungsversuches keine MRSA-wirksamen Antibiotika zum Einsatz und in der Zeit danach nur in zwei Fällen (22%).

Lokal applizierte MRSA-wirksame Antibiotika wurden bei jeweils einem Kind in beiden Gruppen während der Sanierung angewandt, je einmal Gentamicin-Augensalbe bzw. Erythromycin-Augentropfen.

Nach dem Sanierungsversuch erhielt die Gruppe der MRSA-positiven Kinder häufiger MRSA-wirksame lokale Antibiotika – 7 Kinder (28%) im Vergleich zu 1 Kind (11%) in der Gruppe der MRSA-Negativen.

Auch von diesen Ergebnissen ist keines statistisch signifikant.

**Tabelle 10: Antibiotikatherapie während des Krankenhausaufenthaltes, während und nach Sanierungsversuch**

	MRSA-negativ	MRSA-positiv	RR (95%CI)	P
	n = 9	n = 25		
	Angabe in Anzahl (Prozent) bzw. Median (25.-75. Perzentile)			
<b>Systemische Antibiotikatherapie während des KKH-Aufenthalts</b>				
Systemische Antibiotikatherapie	7 (78%)	22 (88%)	0,6 (0,2-2,1)	0,591
Systemische Antibiotikatherapie (d)	8 (1-14)	10 (2,5-24,5)		0,442
nur MRSA-unwirksam	6 (67%)	18 (72%)	0,8 (0,3-2,7)	1
nur MRSA-unwirksam (d)	5 (0-9,5)	2 (0-9)		0,818
auch MRSA-wirksam	7 (78%)	22 (88%)	0,6 (0,2-2,1)	0,591
auch MRSA-wirksam (d)	2 (1-6)	3 (2-17,5)		0,175
<b>Systemische Antibiotikatherapie während des Sanierungsversuches</b>				
Systemische Antibiotikatherapie **	0 (0%)	6 (24%)	Kein Wert	0,162
Systemische Antibiotikatherapie (d) ++	0 (0-0)	0 (0-2)		0,298

MRSA-unwirksam **	0 (0%)	0 (0%)	Kein Wert	Kein Wert
nur MRSA-unwirksam (d) ++	0 (0-0)	0 (0-0)		1
MRSA-wirksam **	0 (0%)	6 (24%)	Kein Wert	0,162
auch MRSA-wirksam (d) ++	0 (0-0)	0 (0-2)		0,565
<b><u>Systemische Antibiotikatherapie nach dem Sanierungsversuch</u></b>				
Systemische Antibiotikatherapie ***	3 (33%)	8 (32%)	1,0 (0,3-3,4)	1
Systemische Antibiotikatherapie (d) +++	0 (0-3,5)	0 (0-2)		1
MRSA-unwirksam ***	2 (22%)	0 (0%)	4,6 (2,4-8,8)	0,064
nur MRSA-unwirksam (d) +++	0 (0-1,5)	0 (0-0)		0,335
MRSA-wirksam ***	2 (22%)	8 (32%)	0,7 (0,2-2,7)	0,692
auch MRSA-wirksam (d) +++	0 (0-1)	0 (0-2)		0,565
<b><u>Lokale Antibiotikatherapie während des Sanierungsversuches</u></b>				
Lokale Antibiotikatherapie **	1 (11%)	1 (4%)	2,0 (0,4-9,1)	0,465
Lokale Antibiotikatherapie (d) ++	0 (0-0)	0 (0-0)		0,759
MRSA-unwirksam **	0 (0%)	0 (0%)	Kein Wert	Kein Wert
nur MRSA-unwirksam (d) ++	0 (0-0)	0 (0-0)		1
MRSA-wirksam **	1 (11%)	1 (4%)	2,0 (0,4-9,1)	0,465
auch MRSA-wirksam (d) ++	0 (0-0)	0 (0-0)		0,759
<b><u>Lokale Antibiotikatherapie nach dem Sanierungsversuch</u></b>				
Lokale Antibiotikatherapie ***	1 (11%)	8 (32%)	0,3 (0,1-2,4)	0,386
Lokale Antibiotikatherapie (d) +++	0 (0-0)	0 (0-3)		0,376
MRSA-unwirksam ***	0 (0%)	1 (4%)	Kein Wert	1
nur MRSA-unwirksam (d) +++	0 (0-0)	0 (0-0)		0,878
MRSA-wirksam ***	1 (11%)	7 (28%)	0,4 (0,1-2,8)	0,403
auch MRSA-wirksam (d)+++	0 (0-0)	0 (0-3)		0,465
** an mind. einem Tag während des Sanierungsversuches				
++ Tage mit Antibiotikatherapie während des Sanierungsversuches				
*** an mind. einem Tag nach Abschluss des Sanierungsversuches				
+++ Tage mit Antibiotikatherapie nach Abschluss des Sanierungsversuches				
<i>n = Anzahl, d = Tage, KKH = Krankenhaus</i>				

In der multivariaten Analyse zeigte sich keine statistische Signifikanz für mögliche sanierungshemmende Faktoren.

### 5.3.2. Infektionspräventive Wirkung der Sanierung

19 von 34 Kindern mit Sanierungsversuch (56%) hatten zumindest eine negative Abstrichserie nach dem Sanierungsversuch (mit 48h Stunden Abstand zur Sanierung bzw. zur Verabreichung anderer Antibiotika).

Von 6 Kindern wurde auch noch während des Sanierungsversuches ein MRSA-Abstrich abgenommen. Diese Abstriche waren allesamt MRSA-negativ.

Für die Frage, ob Sanierungsversuche unmittelbar vor Operationen sinnvoll sein könnten, ist die Häufigkeit von Kindern mit zumindest einmalig negativem MRSA-Abstrich nach oder noch während Sanierung interessant. Sanierungsmaßnahmen könnten gegebenenfalls das Risiko einer anschließenden Wundinfektion verringern und somit für diese spezielle Situation eine infektionspräventive Wirkung bei Früh-/Neugeborenen zeigen.

In unserer Studienpopulation wurden 8 der eingeschlossenen Früh-/Neugeborenen im Kontext einer OP saniert, d.h. die OP fand entweder noch während der fünf Tage der Sanierung oder bis zu vier Tage danach statt. Davon trat nur in einem Fall anschließend eine postoperative oberflächliche Wundinfektion auf. Dabei handelte es sich um den einzigen Fall einer MRSA-Infektion, die nach Sanierungsversuch neu aufgetreten ist.

Insgesamt wurden während des stationären Aufenthaltes 23 Kinder mit einem MRSA-Erstnachweis operiert, davon entwickelte im Anschluss an die OP nur eines eine Wundinfektion nach CDC-Kriterien [91], nämlich das eben erwähnte mit vorherigem Sanierungsversuch. Bei diesem Kind handelt es sich allerdings um ein ELBW mit einem Geburtsgewicht von unter 800g. Zum Zeitpunkt der Operation war es noch keinen Monat alt. Das Kind wurde unmittelbar am Tag nach Abschluss des Sanierungsversuchs operiert. Nach der Sanierung konnte bei diesem Kind eine gültige negative Abstrichserie gewonnen werden, doch der Wundabstrich mit MRSA-Nachweis an der entzündeten Naht wurde mit 26 Tagen nach Sanierungsversuch erst längere Zeit nach dessen Abschluss und auch nach der OP gewonnen.

## **5.4. Mögliche Nebenwirkungen der MRSA-Sanierung**

### **5.4.1. Häufigkeit des Auftretens möglicher Nebenwirkungen**

Als weiteres Ziel dieser Studie sollten die möglichen Nebenwirkungen der Sanierung untersucht werden. Bezüglich der denkbaren unerwünschten Wirkungen durch die Applikation von Mupirocin-Nasensalbe wurde bei 7 von 36 Kindern mit Überwachungsbogen (19%) mindestens an einem der 5 Tage eine behinderte Nasenatmung und bei 9 von 36 (25%) eine vermehrte Nasensekretion verzeichnet.

Eine Rötung oder Verletzung der Mundschleimhaut als mögliche Nebenwirkung der Anwendung der 0,05%-Octenidin-Lösung als Mund-Rachen-Antiseptikum wurde bei keinem der Früh-/Neugeborenen festgestellt.

Bezüglich der Waschung mit 0,05%-Octenidin-Lösung wurde das Auftreten von Hautsymptomen und möglichen Ereignissen während der Waschung dokumentiert.

Von 36 wiesen 28 Kinder (78%) an mindestens einem von fünf Tagen Hautsymptome auf, wobei bei 6 dieser Kinder verschiedene Arten von Hautsymptomen vermerkt wurden.

Dabei wurde am häufigsten Trockenheit dokumentiert, nämlich bei 16 Früh-/Neugeborenen (44%), eine Rötung bei insgesamt 8 Kindern (22%), bei 5 Kindern eine pickelige (14%) sowie bei 4 eine wunde Haut (11%). Je einmal wurde zusätzlich eine schuppige bzw. exanthematöse Haut sowie das Auftreten von Petechien vermerkt.

In 15 Fällen wurde der Ort der Hauterscheinung nicht dokumentiert. Bei 3 Kindern war die Hauterscheinung an mindestens einem Tag generalisiert aufgetreten, bei 7 Kindern wurde eine Hauterscheinung auf dem Rumpf, bei 3 Kindern eine am Hals oder Kopf, in 4 Fällen am Gesäß sowie zweimal im Genitalbereich festgestellt. Auch hier wurden bei 5 Kindern mehrere Lokalisationen vermerkt.

Während des Waschens traten bei 5 von 36 Kindern (14%) besondere Ereignisse in Form von Apnoe bzw. schwankender Sauerstoffsättigung (je 3x), Bradykardie oder Erbrechen (je 1x) auf.

#### **5.4.2. Analyse der Temperaturveränderung durch die Waschung**

Um weitere unerwünschte Effekte der Waschung genauer zu beobachten, wurde die Temperatur vor sowie nach der Waschung rektal gemessen und vermerkt.

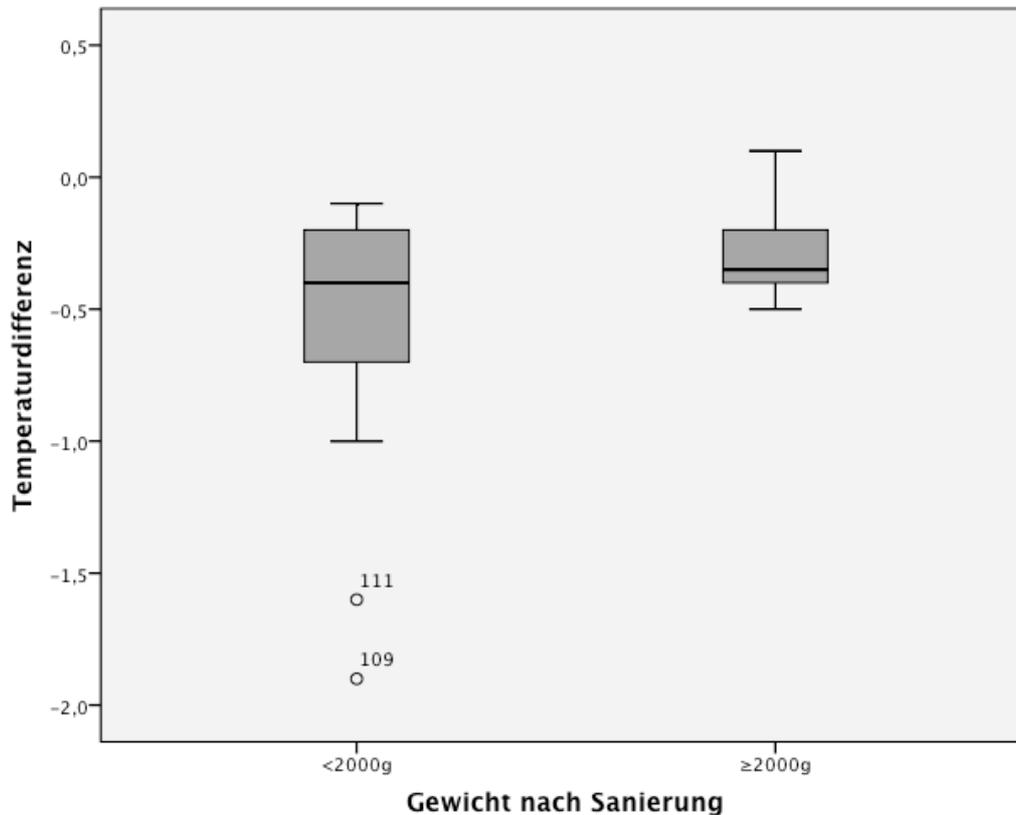
Bei 36 eingeschlossenen Kindern wurde die Differenz der Temperatur vor und nach der Waschung sowie die absolute Temperatur nach der Waschung analysiert, die am Tag 4 der fünftägigen Sanierung gemessen wurde.

Dabei kühlten die Kinder insgesamt durch die Waschung im Median um 0,4°C (Mittelwert 0,47°C mit einer Standardabweichung von 0,4°C) aus ( $p < 0,001$ ).

Der größte Abfall der Temperatur nach der Waschung an diesem Tag betrug 1,9°C, das andere Extrem stellt ein leichter Anstieg der Temperatur um 0,1°C dar.

Diese Temperaturdifferenz stellte sich als tendenziell etwas ausgeprägter heraus, je leichter die Kinder zum Zeitpunkt der Waschung waren. Abbildung 5 veranschaulicht dieses Phänomen.

**Abbildung 5: Temperaturdifferenz durch die Waschung am Tag 4 der Sanierung je nach Tagesgewicht**



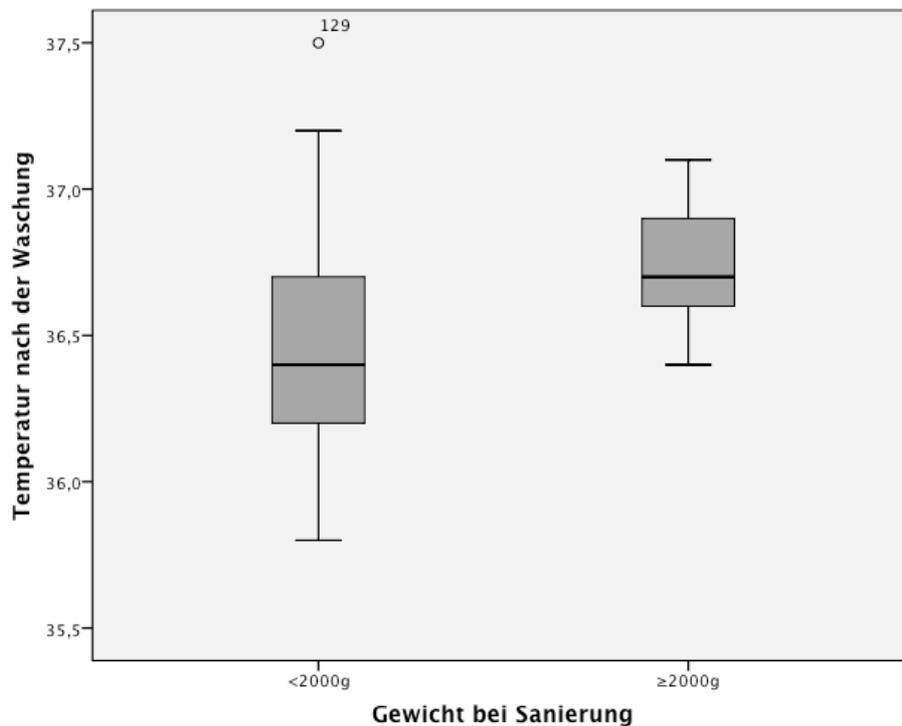
Die 26 Kinder, die zum Zeitpunkt der Sanierung weniger als 2000g wogen, kühlten durch die Waschung im Median um 0,4°C aus, während die 10 Kinder, die zu diesem Zeitpunkt mind. 2000g wogen, im Median nur 0,35°C ihrer Körpertemperatur verloren. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war nicht signifikant ( $p=0,201$ ).

Die absolute Temperatur nach der Waschung betrug insgesamt im Median 36,5°C, was gerade noch im normothermen Bereich liegt (Mittelwert 36,5°C mit einer Standardabweichung von 0,37°C). Die tiefste an diesem Tag gemessene Temperatur nach der Waschung war mit 35,8°C jedoch schon im Bereich der moderaten Hypothermie, das Maximum war mit 37,5°C normotherm.

Wie Abbildung 6 verdeutlicht, war auch die absolute Temperatur nach der Waschung etwas niedriger, je leichter das Kind zum Zeitpunkt der Sanierung war. Die Temperatur der 26 Kinder unter 2000g Körpergewicht betrug nach der Waschung im Median 36,4°C und lag somit schon im Bereich der milden Hypothermie, die Temperatur der 10 Kinder mit mind. 2000g

Körpergewicht lag im Median bei normothermen 36,7°C. Hier war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant ( $p=0,014$ ).

**Abbildung 6: Absolute Temperatur nach der Waschung am Tag 4 der Sanierung je nach Tagesgewicht**



Insgesamt waren nach der Waschung 21 von 36 Kindern (58%) normotherm, 14 (39%) wiesen eine milde und ein Kind (3%) eine moderate Hypothermie auf. Tabelle 11 veranschaulicht die Verteilung der Temperaturgruppen je nach Gewichtsgruppe. Der Unterschied zwischen den beiden Gewichtsgruppen je nach Temperaturkategorie war jedoch nicht signifikant ( $p=0,057$ ).

**Tabelle 11: Verteilung der Temperatur nach der Waschung je nach Gewicht**

Temperatur nach der Waschung	Gewicht bei Sanierung		Gesamtanzahl
	<2000g	≥2000g	
normotherm	12	9	21
milde Hypothermie	13	1	14
moderate Hypothermie	1	0	1
Gesamtanzahl	26	10	36

## 6. Diskussion

### 6.1. Einflussfaktoren auf MRSA-Trägerschaft im stationären Umfeld

Bei den Früh- und Neugeborenen, die innerhalb von zwei Wochen nach MRSA-Erstnachweis im Krankenhaus MRSA-negativ wurden, wurde zuvor tendenziell häufiger ein Sanierungsversuch durchgeführt. Jedoch erlangte dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz. Somit konnte also nicht nachgewiesen werden, dass die Sanierung einen Einfluss auf den MRSA-Status eines Früh-/Neugeborenen hatte. Es zeigte sich, dass einige Früh- und Neugeborene den Erreger im stationären Rahmen auch ohne Sanierungsversuch wieder verlieren können.

Letzteres Phänomen ist auch von Gregory et al. 2009 beschrieben worden. Dort konnte bei 39 von 102 (38%) zuvor MRSA-besiedelten Kindern der Erreger vor Entlassung aus dem Krankenhaus nicht mehr nachgewiesen werden, ohne dass ein Sanierungsversuch durchgeführt worden wäre. Es ist jedoch nicht beschrieben, um wie viele MRSA-negative Abstrichserien es sich dabei handelte. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass dort die Kinder schneller und eventuell voreilig als MRSA-negativ erklärt wurden [32].

Grundsätzlich legen jedoch die Ergebnisse beider Studien nahe, dass zumindest einige Früh- und Neugeborene auch ohne Sanierungsversuch MRSA im stationären Rahmen wieder verlieren können.

Die vorliegende Analyse, welche Faktoren neben den Sanierungsmaßnahmen eine Rolle bezüglich des MRSA-Status zwei Wochen nach Erstnachweis spielen können, identifiziert viele Faktoren, die offenbar keinen oder nur einen geringen Einfluss haben.

So scheint es plausibel, dass ein höheres Lebensalter bei Erstnachweis, eine vaginale Geburt als Einling sowie die Abwesenheit einer Infektion mit dem Erreger sich positiv darauf auswirken können, MRSA zumindest zeitweise wieder zu verlieren. Doch diese Faktoren lassen sich nicht beeinflussen und die Kinder unterschieden sich hierbei auch nicht signifikant. Interessant sind vor allem die Kriterien, die von außen verändert werden könnten.

Auch hinsichtlich der Anwendung von verschiedenen Devices fällt auf, dass sich die beiden Gruppen von Früh-/Neugeborenen relativ ähnlich sind. Insgesamt wurden häufig Kunststoff-Devices u.a. in der Nase angewendet. Das sind gute Voraussetzungen für den MRSA, um sich an der Kunststoffoberfläche anzusiedeln und zu persistieren, ebenso wie eventuell in normalerweise sterile Bereiche vorzudringen und eine Infektion zu verursachen.

Des Weiteren zeigte sich, dass systemische Antibiotika in dieser Studienpopulation sehr häufig Anwendung fanden. Die Aufteilung in MRSA-wirksame bzw. unwirksame Antibiotika scheint

hierbei interessant, da bei der Verwendung nur MRSA-unwirksamer Antibiotika ein möglicher Selektionsvorteil für MRSA und somit eher eine Erregerpersistenz denkbar und logisch erscheint. Die Verwendung MRSA-wirksamer Antibiotika hingegen müsste helfen, den Erreger zu verlieren.

Jedoch zeigte sich, dass die Gruppe der am Tag 14 nach Erstnachweis MRSA-Positiven in den zwei Wochen zuvor etwas häufiger auch MRSA-wirksame Antibiotika erhielt. Dies scheint eine Persistenz des Erregers nicht verhindert zu haben und scheint auf den ersten Blick unlogisch, ist jedoch im Kontext von MRSA-Infektionen zu sehen. Wie bereits oben erwähnt, hatten immerhin 4 Kinder der am Tag 14 MRSA-Positiven in diesem Zeitraum eine invasive Infektion mit MRSA. Außerdem wurden vermutlich auch Infektionen durch einen anderen Erreger oder ohne Erregernachweis in diesem Kontext prophylaktisch mit einem MRSA-wirksamen Antibiotikum behandelt.

Dass ein Erreger bei einer bereits vorhandenen Infektion eher persistiert, ist nicht verwunderlich.

**Tabelle 12: Literaturübersicht zu Einflussfaktoren auf MRSA-Trägerschaft im stationären Umfeld**

Erstautor, Jahr	Setting	Methode	Ergebnis	Limitationen
Gregory, 2009	50 Betten Level III NICU USA 2000-2007	Screening- Programm auf MRSA ohne Sanierungsversuch	39 von 102 (38%) Kinder ohne Sanierungsversuch werden im Krankenhaus MRSA-negativ	Follow-up und Anzahl der Abstriche für Negativität unklar

## 6.2. Wirkung der MRSA-Sanierung

### 6.2.1. Wirkung der MRSA-Sanierung auf den MRSA-Status

In dieser Studie zeigt sich, dass die Sanierung von Früh- und Neugeborenen nach dem vorliegenden Sanierungsprotokoll nur selten gelingt. So wurden nur 26% der Kinder mit Sanierungsversuch nach den hier gewählten Kriterien MRSA-negativ. Längerfristig scheint das Ergebnis noch weniger vielversprechend. Nur ca. ein Zehntel aller Kinder mit Sanierungsversuch blieb bis zum Ende des anschließenden Follow-up MRSA-negativ. Das Follow-up nach Sanierungsende ist in der vorliegenden Studie mit im Median 291 Tagen sehr lange.

Verglichen mit der Ausbruchsanalyse auf einer NICU von Heinrich et al. aus dem Jahr 2011 wirkt das vorliegende Ergebnis deutlich ernüchternder. Dort wurde mit 10 von 19 Kindern etwa die Hälfte der Früh- und Neugeborenen nach Sanierungsversuch MRSA-negativ [93]. Dabei wurde ein Kind auch erst dann als MRSA-negativ eingestuft, wenn eine dreifache Abstrichserie negativ war. Somit sind die Studien theoretisch gut vergleichbar. Aus der Arbeit von Heinrich et al. geht jedoch nicht hervor, ob der Erfolg auch noch einige Zeit nach der Dekolonisierung

andauerte, denn bis auf drei negative Abstrichserien ist ein längeres Follow-up nach Sanierung nicht beschrieben.

In der Vergleichsstudie unterschied sich das Sanierungsverfahren etwas von dem in der vorliegenden Studie angewandten: Statt Octenidin wurde für die antiseptische Waschung verdünnte Polyhexanidlösung verwendet. Dies kann sich positiv auf den Sanierungserfolg ausgewirkt haben. Bei Kindern mit persistierender gastrointestinaler Besiedlung wurden die Maßnahmen zusätzlich durch die orale Gabe von Vancomycin unterstützt. Letzteres kann jedoch nicht erklären, warum die Sanierungsversuche bei Heinrich et al. erfolgreicher waren als in dieser Studie, da lediglich ein Kind von sieben Behandelten dadurch saniert werden konnte. Zudem stellt Vancomycin ein wichtiges Reserveantibiotikum dar und es besteht bei der Anwendung die Gefahr, dass dadurch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) selektiert werden können [94]. Folglich ist es fraglich, ob bei einer bloßen Besiedlung ohne Anzeichen einer Infektion ein solches Mittel gerechtfertigt ist. Die Empfehlungen der KRINKO gehen jedoch soweit, gegebenenfalls eine zusätzliche Sanierungsmaßnahme in Form von Antibiotikatherapie bei gastrointestinaler Besiedlung zu empfehlen [50].

Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Studien findet sich in der Studienpopulation. So waren die Früh-/Neugeborenen der vorliegenden Analyse unreifer und leichter bei Geburt und die Krankenhausaufenthaltsdauer war im Median länger. Auch dieser Aspekt kann den geringeren Sanierungserfolg erklären.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien könnten auch auf der in beiden Fällen zahlenmäßig stark begrenzten Studienpopulation beruhen und somit einen zufälligen Effekt abbilden.

In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2007 von Kim et al. mit vergleichsweise großer Fallzahl von 152 MRSA-besiedelten NICU-Patient\_innen wurden bis zum Studienende mit 122 Kindern 80% MRSA-negativ. Dieses Ergebnis erweckt vielversprechende Hoffnungen und kontrastiert auf den ersten Blick mit dem vorliegenden Resultat.

Jedoch wurden die Kinder schon nach zwei MRSA-negativen Abstrichen in Folge als erfolgreich dekolonisiert eingestuft und anschließend nicht mehr nachuntersucht. Das Kriterium für MRSA-Negativität war somit weniger streng definiert und ein längeres Follow-up nicht gegeben. Fraglich ist, ob die Negativität von Dauer war oder ob die Patient\_innen anschließend wieder MRSA-positiv wurden.

Nur im stationären Umfeld wurden die Kinder saniert, nach Entlassung wurden keine weiteren Sanierungsmaßnahmen durchgeführt. Etwa die Hälfte der letztlich MRSA-negativen Kinder verlor den Erreger im stationären Rahmen, die andere Hälfte erst nach Entlassung. Implizit wird

damit ausgedrückt, dass bei der Hälfte der letztlich Dekolonisierten wahrscheinlich zuvor ein stationärer Sanierungsversuch erfolglos war, explizit wird dies in der Studie jedoch nicht beschrieben.

Leider ist nicht dokumentiert in welchem zeitlichen Zusammenhang der stationäre Sanierungsversuch mit dem Nachweis der MRSA-Negativität stand. Damit ist nicht klar, ob der Verlust des Erregers stationär auf die Sanierung zurückgeführt werden kann. Im ambulanten Rahmen verschwindet der Keim schließlich auch von allein.

Insgesamt geht aus der Studie hervor, dass ein Großteil der MRSA-besiedelten NICU-Patient\_innen den Erreger im stationären sowie anschließend im ambulanten Rahmen wieder verliert. Die Studie zeigt leider nicht klar auf, welche Rolle die Sanierung dabei wirklich spielt und wie effektiv ein Sanierungsversuch ist [95].

Dies erschwert einen direkten Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Die methodischen Unterschiede können jedoch durchaus die Diskrepanz in den erzielten Sanierungserfolgen erklären.

In einer Studie von Hitomi et al. aus dem Jahre 2000 konnten bis auf ein Kind mit nasalem Tubus alle 30 (97%) MRSA-positiven Patient\_innen einer NICU erfolgreich saniert werden. Das intubierte Kind blieb selbst nach Extubation und erneutem Sanierungsversuch MRSA-positiv. Das Dekolonisierungsregime unterschied sich jedoch maßgeblich von dem bei dieser Studie angewandten. Bei allen Kindern mit positivem MRSA-Nachweis im vorherigen Monat wurde drei Tage lang dreimal täglich Mupirocin nasal appliziert, um den Erreger zu eliminieren. Anschließend erfolgte einen Monat lang als prophylaktische Maßnahme eine dreimal wöchentliche Anwendung von Mupirocin. Diese prophylaktische Behandlung wurde auch bei allen übrigen Kindern der Station ohne MRSA-Nachweis für den Zeitraum eines Monats durchgeführt. Mit zwei aufeinanderfolgenden negativen Abstrichen im Abstand von einer Woche wurde ein Kind bereits als MRSA-negativ eingestuft. Das Kriterium für MRSA-Negativität ist demnach weniger streng als in der vorliegenden Studie. Diese Tatsache sowie die gleichzeitige, lange prophylaktische Behandlung aller stationären Kinder kann die starke Diskrepanz mit dem Ergebnis dieser Analyse erklären [10].

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2014 von Popoola et al. zeigt, dass 23 von 37 (62%) Kindern nach einem Sanierungsversuch mit Mupirocin und Chlorhexidin-Waschung bis zur Entlassung MRSA-negativ waren. Die Verwendung von Chlorhexidin zur antiseptischen Waschung statt Octenidin mag einen Unterschied im Sanierungserfolg erklären. Doch auch in dieser Studie wird weder genauer auf die Länge des Follow-up noch auf die Kriterien für MRSA-Negativität

eingegangen. Aufgrund dieser Limitation ist es schwierig, die Ergebnisse zu vergleichen. Zudem legt die Studie nahe, dass sanierte Kinder während ihres NICU-Aufenthaltes wieder MRSA-positiv werden können. So konnte bei 7 von 14 Kindern (50%), die nach einem Sanierungsversuch noch mindestens drei Wochen weiterhin stationär versorgt wurden, MRSA wieder nachgewiesen werden. Auch in der vorliegenden Studie wurden 5 von 9 (56%) anfangs erfolgreich sanierten Früh- und Neugeborenen letztlich wieder MRSA-positiv. Es ist unklar, ob es sich dabei um eine exogene Rekolonisation im Rahmen des Ausbruchssettings oder um endogene Wiederbesiedlung des zurückgedrängten Erregers handelt [96].

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über weitere kleine Studien und Ausbruchsberichte gegeben werden, die sich inhaltlich jedoch nicht gut mit der vorliegenden Arbeit vergleichen lassen.

Häufig ist die Fallzahl sehr klein [72, 73], das Follow-up nach Sanierungsversuch sehr kurz [22, 74] oder die Dauer und der Umfang nicht näher beschrieben [15, 59]. Oft ist auch unklar, nach welchen Kriterien ein Kind als MRSA-negativ eingestuft wurde bzw. häufig geschieht dies bereits nach weniger negativen Abstrichen als in der vorliegenden Studie.

So legt ein Ausbruchsbericht von 2003 mit 8 besiedelten Kindern dar, dass der Ausbruch unter anderem durch Sanierungsmaßnahmen mit Mupirocin, oraler Applikation von Methylrosanilin und Waschungen mit Povidon-Jod erfolgreich bekämpft werden konnte. Es gibt jedoch keine genaueren Angaben zu Kriterien der MRSA-Negativität oder Follow-up. 4 von 8 Kindern wurden MRSA-positiv entlassen [9].

Während eines weiteren Ausbruchs wurde bei 23 MRSA-positiven Kindern ein Sanierungsversuch mit Mupirocin unternommen. Davon wurden 21 Kinder (91%) anschließend MRSA-negativ, 2 Kinder (9%) benötigten dafür einen weiteren Versuch. Kriterien für MRSA-Negativität sowie Dauer und Umfang des Follow-up sind jedoch nicht näher beschrieben [59].

Ein anderer Ausbruchsbericht mit 7 besiedelten Kindern schildert die Sanierung mit Mupirocin und Chlorhexidin-Waschungen. Drei Wochen nach Sanierungsversuch wurden bei einem erneuten Screening keine neuen Fälle entdeckt, nur 4 der 7 Kinder befanden sich allerdings noch im Krankenhaus. Davon waren 2 bereits MRSA-negativ, die anderen 2 erst nach erneutem Sanierungszyklus. Auch dabei sind Kriterien für Negativität und Follow-up unklar [73].

In einer weiteren Studie wurden 4 von 5 Kindern nach einem Sanierungsversuch mit Mupirocin und Octenidin MRSA-negativ und blieben es bis zur Entlassung. Doch auch hier fehlen Angaben zum Umfang des Follow-up sowie Negativitätskriterien [72].

Bei weiteren 5 Kindern wurde mit Mupirocin sowie einmaligem Hexachlorophen-Bad eine

Sanierung durchgeführt. Weitere Abstriche innerhalb einer Woche nach Sanierung waren MRSA-negativ [74].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Literatur von höheren Sanierungserfolgen berichtet wird als in dieser Studie ermittelt wurden. Methodische Unterschiede insbesondere auch bezüglich des Follow-up und der Kriterien für MRSA-Negativität können hier eine Rolle spielen ebenso wie Unterschiede in den Dekolonisierungsmaßnahmen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass es sich als relativ schwierig erweist, MRSA-besiedelte Früh- und Neugeborene im stationären Rahmen zu sanieren.

**Tabelle 13: Literaturübersicht zur Wirkung der MRSA-Sanierung auf den MRSA-Status**

Erstautor, Jahr	Setting	Sanierungsverfahren	Kriterium für MRSA-Negativität	Follow-up	Ergebnis
Heinrich, 2011	25 Betten Level-III-NICU Deutschland 2005-2006	Mupirocin und Polyhexanid-Waschung, Vancomycin und Lactobazillus oral bei persistierender gastrointestinaler Besiedlung	3 neg. Abstriche mit 3 Tagen Abstand zur Sanierung	3 Abstriche nach Sanierung	10 von 19 (53%) Kindern nach Sanierung MRSA-negativ (2 davon erst nach 2. Sanierungsversuch)
Kim, 2007	40 Betten Level-III-NICU Korea 2002 - 2004	Mupirocin und für Kinder $\geq 37$ Wochen Gestationsalter Chlorhexidin-Waschung	2 neg. Abstriche	bis zum Erhalt von 2 negativen Abstrichen	Insgesamt 122 von 152 (80%) Kindern MRSA-negativ (davon 64 (42%) im Krankenhaus negativ, 58 (38%) nach Entlassung ohne weitere Sanierungsmaßnahmen negativ)
Hitomi, 2000	7 Betten NICU Universitätsklinikum Japan 1996-1997	Mupirocin zur Sanierung, anschließend 3 mal wöchentlich Mupirocin als Prophylaxe (bei allen Kindern der NICU)	2 neg. Abstriche im Abstand von 1 Woche	Wöchentlich Abstriche der Kinder auf der NICU	29 von 30 (97%) Kindern (Sanierungsmisserfolg bei 1 intubierten Kind)
Popoola, 2014	45 Betten Level-III-NICU USA 2007-2011	Mupirocin und für Kinder $\geq 36$ Wochen Gestationsalter bzw. 4 Wochen Lebensalter Chlorhexidin-Waschung	unklar	unklar	23 von 37 (62%) Kindern MRSA-negativ bis zur Entlassung 7 von 14 Kindern (50%) erneut MRSA-positiv, die nach Sanierungsversuch 3 Wochen stationär waren
Shiojima, 2003	10 Betten NICU Universitätsklinikum Japan 2001-2002	Mupirocin, Methylrosanilin oral und Povidon-Jod-Waschung	unklar	unklar	4 von 8 (50%) Kindern wurden MRSA-positiv entlassen. Ausbruch konnte erfolgreich bekämpft werden.
Murillo,	47 Betten	Mupirocin	unklar	unklar	21 von 23 (91%) Kindern

2010	Level-IV- NICU USA 2005				MRSA-negativ nach Sanierungsversuch, 2 von 23 (9%) MRSA-negativ nach 2. Sanierungsversuch
Regev-Yochay, 2005	45 Betten Level-III- NICU Israel 2003	Mupirocin und Chlorhexidin-Waschung	unklar	unklar	4 von 7 Kindern (57%) mit Sanierungsversuch nach drei Wochen noch stationär, 2 von 4 (50%) MRSA-negativ, 2 weitere nach erneutem Sanierungsversuch MRSA-negativ
Francis, 2010	39 Betten Level-III- NICU Großbritannien 2007-2008	Mupirocin und Octenidin-Waschung	unklar	absoluter Umfang und Länge unklar, wöchentlich bis zur Entlassung	4 von 5 Kindern (80%) MRSA-negativ nach Sanierungsversuch
Morel, 2002	45 Betten Level-III- IV-NICU USA 2000	Mupirocin und Hexachlorophen-Bad	1 neg. Abstrich	1 Woche	5 von 5 Kindern (100%) nach einer Woche MRSA-negativ

### 6.2.2. Infektionspräventive Wirkung der MRSA-Sanierung

In der vorliegenden Studie traten bei fünf Kindern während des Krankenhausaufenthaltes Infektionen mit MRSA (nach CDC- bzw. NEO-KISS-Kriterien) auf. Daraus lässt sich aufgrund der anfänglichen Ausschlüsse aus der Studienpopulation weder die Prävalenz für MRSA-Infektionen noch das Risiko ableiten, nach Besiedlung eine Infektion mit MRSA zu entwickeln.

Eine Studie von Huang aus dem Jahr 2011 belegt einen Rückgang der MRSA-Besiedlungs- und Infektionsrate auf der NICU nach Einführung einer Sanierungsmaßnahme kolonisierter Kinder mit Mupirocin [15].

Eine weitere Studie von Milstone et al. aus dem Jahr 2010 legt nahe, dass Kinder nach Sanierungsversuch mit Mupirocin und zum Teil Waschung mit Chlorhexidin seltener eine MRSA-Infektion entwickeln als Kinder ohne Sanierungsversuch. Allerdings unterscheiden sich die Kinder mit bzw. ohne Sanierungsversuch bezüglich der Zahl an MRSA-Infektionen hierbei nicht in signifikantem Ausmaß voneinander [97].

MRSA-Infektionen treten auch nach einem Sanierungsversuch noch auf, wie ein Ausbruchsbericht von Saiman et al. von 2003 nahelegt. 4 von 14 Kindern (29%) entwickelten nach fünftägiger nasaler Applikation von Mupirocin eine Infektion mit MRSA [11].

Diese Beobachtung unterstreicht auch eine Studie von Popoola et al. aus dem Jahr 2014, die zeigt, dass 6 von 37 Kindern (16%) sich auch nach einem Sanierungsversuch mit Mupirocin und zum Teil Chlorhexidin-Waschung mit MRSA infizierten. Von 29 Kindern, bei denen in

derselben Studie kein Sanierungsversuch unternommen wurde, entwickelten 5 (17%) eine MRSA-Infektion, sodass kein infektionspräventiver Effekt der Sanierungsmaßnahmen gezeigt werden konnte [96].

Auch in der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit trat nach Sanierungsversuch noch bei einem Kind eine Infektion mit MRSA auf. Dabei handelte es sich um ein ELBW mit OP im ersten Lebensmonat und somit um ein in Bezug auf die Studienpopulation eher vulnerableres Kind, was eine grundsätzlich erhöhte Anfälligkeit für Infektionen bedingen kann.

Insgesamt lässt sich bezüglich der infektionspräventiven Wirkung einer MRSA-Sanierung bei Früh- und Neugeborenen noch keine klare Aussage treffen.

Die vorliegende Studie konnte hierfür keine aussagekräftigen Ergebnisse liefern, was an der insgesamt geringen Prävalenz von MRSA-Infektionen in diesem Setting liegen mag. Zudem fehlt in dieser Studie hierfür eine Vergleichsgruppe. Ein anderes Studiendesign könnte zu inhaltsreicheren Ergebnissen führen. Grundsätzlich besteht weiterhin die Möglichkeit, dass eine MRSA-Sanierung bei Früh-/ Neugeborenen v.a. im Kontext von operativen Eingriffen endogene Infektionen verhindern kann. Schließlich hatte zumindest über die Hälfte der Kinder mit Sanierungsversuch danach einen einzelnen negativen Abstrich. Vielleicht lässt sich der Erreger also zumindest eine sehr kurze Zeit soweit zurückdrängen, dass er nicht nachgewiesen werden und somit eventuell auch keine Infektion verursachen kann.

**Tabelle 14: Literaturübersicht zur infektionspräventiven Wirkung der MRSA-Sanierung**

Erstautor, Jahr	Setting	Methode	Ergebnis
Huang, 2011	94 Betten 3 Level-III- NICUs Taiwan 1999-2007	Mupirocin Vergleich der Besiedlungs- und Infektionsraten vor und nach Einführung der MRSA-Sanierung	Rückgang der MRSA-Besiedlungsrate von 41% auf 8,6% und der MRSA-Infektionsrate von 12% auf 1,1% auf der NICU nach Einführung der Sanierung
Milestone, 2010	42 Betten Level-IV-NICU USA 2002-2009	Mupirocin und für Kinder $\geq 36$ Wochen Gestationsalter bzw. 4 Wochen Lebensalter Chlorhexidin-Waschung	1 von 16 (6%) Kindern mit Sanierungsversuch vs. 3 von 8 (38%) Kindern ohne Sanierungsversuch entwickelten eine MRSA-Infektion ( $p = 0,09$ ).
Saiman, 2003	45 Betten Level-III-IV-NICU USA 2001	Mupirocin und für Kinder $\geq 1500g$ Geburtsgewicht Hexachlorophen	4 von 14 (29%) Kindern entwickelten nach Sanierungsversuch eine MRSA-Infektion
Popoola, 2014	45 Betten Level-III-NICU USA 2007-2011	Mupirocin und für Kinder $\geq 36$ Wochen Gestationsalter bzw. 4 Wochen Lebensalter Chlorhexidin-Waschung	6 von 37 (16%) Kindern mit Sanierungsversuch vs. 5 von 29 (17%) Kindern ohne Sanierungsversuch entwickelten eine MRSA-Infektion.

### **6.2.3. Wirkung prophylaktischer Anwendungen auf die Infektionsrate**

Ein weiterer, interessanter Aspekt in der Infektionsprävention ist die Prophylaxe unabhängig von der (MRSA-)Besiedlung.

Delaney et al. zeigten im Jahr 2013, dass die tägliche prophylaktische Applikation von Mupirocin bei allen Kindern einer NICU unabhängig von deren Bakterienflora die Zahl an Infektionen mit *Staphylococcus aureus* senkt. Innerhalb von 7 Monaten wurde so die Infektionsrate von 1,88 auf 0,40 pro 1000 Patient\_innentage reduziert, über einen anschließenden Anwendungszeitraum von fünf Jahren verringerte sich die Infektionsrate mit *Staphylococcus aureus* in statistisch signifikantem Maße von 1,42 auf 0,33 pro 1000 Patient\_innentage. Dabei betrug der Anteil von MRSA-Infektionen in der Studienpopulation insgesamt 67%. Verglichen mit der Zeit, in der Mupirocin nicht prophylaktisch angewandt wurde, beträgt die Anzahl von notwendigen Behandlungen (number needed to treat) 49. Demnach mussten 49 Kinder prophylaktisch mit Mupirocin behandelt werden, damit bei einem Kind keine Infektion mit *Staphylococcus aureus* auftritt. Resistenzen gegen Mupirocin traten nicht auf [98]. Dennoch besteht die Gefahr der Entstehung und Selektion von Resistenzen bei zunehmend breiter, prophylaktischer Anwendung von Mupirocin, was die Berechtigung solch einer jahrelangen Präventionsmaßnahme in Frage stellt [99].

Eine Studie von Quach et al. aus dem Jahr 2014 zeigt, dass eine regelmäßige antiseptische Waschung mit Chlorhexidin bei Früh- und Neugeborenen mit zentralvenösem Katheter die Rate von ZVK-assoziierten Blutstrominfektionen um 68% reduzieren kann. So wurde die Rate von initial 6,0 auf 1,92 pro 1000 ZVK-Tage gesenkt, während sie in der mit milder Seife gewaschenen Kontrollgruppe stabil blieb. Diese Studie betrachtet zwar nicht MRSA-Infektionen im Speziellen, doch wenn das Ergebnis allgemein für die Prävention von Blutstrominfektionen gilt, so müssten MRSA-besiedelte Kinder ebenso von der antiseptischen Waschung profitieren [100].

### **6.2.4. Wirkung der Sanierung als „Blanket Decolonization“ im Ausbruchsetting**

Interessant erscheinen MRSA-Sanierungsversuche vor allem im Rahmen von Ausbrüchen, um den Kolonisationsdruck auf einer Station zu senken und somit eine weitere Übertragung zu verhindern. Dadurch könnte die Sanierung nicht nur einen positiven Effekt auf das einzelne sanierte Kind haben, sondern v.a. auch präventiv auf die Gesamtheit der stationären Früh- und Neugeborenen wirken. In der vorliegenden Studie wurde dieser Aspekt nicht analysiert. In anderen Arbeiten wurde zur Ausbruchsbekämpfung jedoch häufig eine sogenannte „Blanket Decolonization“ angewandt. Das bedeutet, dass alle Patient\_innen einer NICU unabhängig von

ihrem MRSA-Status saniert werden und in einigen Fällen auch das Personal in die Maßnahmen miteinbezogen wird. Dadurch werden auch noch unentdeckt MRSA-positive Kinder saniert, welche als bedeutende Übertragungsquelle ein großes Risiko für unbesiedelte Kinder der Station darstellen [69].

Eine Studie von Nambiar et al. berichtet, dass eine „Blanket Decolonization“ aller Kinder der NICU mit Mupirocin vielleicht dazu beigetragen hat, den Ausbruch einzudämmen. Doch auch nach dieser Maßnahme gab es weitere MRSA-Fälle auf der Station [101]. Ebenso stellen Haddad et al. dar, dass eine Sanierung aller stationären Früh- und Neugeborenen mit Mupirocin letztendlich den Ausbruch beendet hat. Die „Blanket Decolonization“ wurde hier jedoch erst gegen Ende des Ausbruchs durchgeführt, als nur noch 3 von 15 stationären Kindern besiedelt waren [22]. Bei Andersen et al. wurde eine Hautdesinfektion aller Kinder mit Chlorhexidin durchgeführt. Der Ausbruch wurde beendet, jedoch wird nicht näher auf die Rolle eingegangen, die diese Sanierung dabei spielte [102]. Bei Regev-Yochay et al. konnten dank einer Sanierung aller stationären Kinder nach erneutem Screening nach drei Wochen keine neuen MRSA-Fälle festgestellt werden. Deutliche Erfolge schildern Hitomi et al., bei denen eine prophylaktische Sanierung aller NICU-Patient\_innen mit dreimal wöchentlicher Anwendung von Mupirocin über den Zeitraum eines Monats durchgeführt wurde. Die Strategie hat Neubesiedlungen verhindert und zusätzlich die Rate von besiedelten Kindern reduziert. Durch eine Reduktion des Kolonisationsdrucks konnte somit das MRSA-Übertragungsrisiko gesenkt werden [10].

In anderen NICUs konnte eine „Blanket Decolonization“ den MRSA-Ausbruch jedoch nicht beenden. So berichten Back et al., dass trotz einer breit angelegten Sanierung aller Kinder, der Eltern besiedelter Kinder sowie des Personals, das mit MRSA-Kindern arbeitete, der Ausbruch nicht beendet werden konnte. Eine weitere Übertragung von MRSA sistierte anfangs, doch war dieser Effekt nicht von Dauer [103]. Bei Song et al. konnte dieses Verfahren eine Transmission von MRSA im Rahmen des Ausbruchs nicht verhindern und den Ausbruch nicht beenden [58]. Auch Lepelletier et al. legen dar, dass eine Sanierung aller 24 stationären Kinder sowie des Personals den Ausbruch nicht bekämpfen konnten. Dies wird unter anderem durch die Schwierigkeiten erklärt, MRSA bei einzelnen Früh- und Neugeborenen zu eliminieren [12].

Widersprüchliche Ergebnisse dieser Berichte mit kleinen Fallzahlen lassen noch kein klares Bild von der Effektivität einer „Blanket Decolonization“ im Kontext eines Ausbruchs zeichnen. Es bleibt jedoch eine vielversprechende Möglichkeit, um eine weitere Übertragung von MRSA im Ausbruchssetting zu verhindern und den Kolonisationsdruck zu senken.

### **6.2.5. Mögliche sanierungshemmende Faktoren**

Bei der Analyse möglicher sanierungshemmender Faktoren ergaben sich in der vorliegenden Studie nur mögliche Trends und keine statistisch signifikanten Ergebnisse. So kann es natürlich durchaus sein, dass höhere Reife und Gewicht bei Geburt und Sanierungsbeginn sowie eine vaginale Geburt als Einling sich positiv auf einen mittelfristigen Sanierungserfolg auswirken. Doch diese Faktoren sind nicht veränderbar. Deshalb ist es auch hier wieder interessant, Aspekte zu betrachten, die von außen beeinflussbar sind.

Dabei fiel auf, dass die nach Sanierungsversuch MRSA-negativen Kinder tendenziell in einem kürzeren zeitlichen Abstand zum Erstnachweis saniert wurden. So scheint es durchaus sinnvoll, möglichst rasch nach Erstnachweis zu sanieren, bevor der Erreger sich weiter auf der Körperoberfläche ausbreitet. Zudem hatten die nach Sanierungsversuch Negativen während der Sanierung seltener einen Gefäßkatheter. Diese Tatsache stützt die These, dass ein Kunststoff-Device sanierungshemmende Wirkung haben kann [104]. In beiden Gruppen hatten jedoch fast alle Kinder während der Sanierung Kunststoff-Devices in der Nase, was u.a. den insgesamt schlechten Sanierungserfolg erklären könnte.

Auch beim Vergleich der nach Sanierung MRSA-Negativen bzw. Positiven ist wieder interessant zu betrachten, welche Auswirkung eine Antibiotikabehandlung auf den MRSA-Status nach Sanierung haben könnte. So wurden noch während des Sanierungsversuches an mindestens einem Tag bei fast einem Viertel der nach Sanierung MRSA-positiven Kinder systemische MRSA-wirksame Antibiotika verwendet. Vermutlich handelt es sich dabei um Kinder, die Zeichen einer Infektion bei gleichzeitiger MRSA-Besiedlung zeigten und daher mit MRSA-wirksamer Antibiose behandelt wurden. Es verwundert nicht, dass durch Infektion geschwächte Kinder – mit möglicherweise sogar einer MRSA-Infektion – durch Sanierungsmaßnahmen nicht von dem Erreger befreit werden konnten.

Die Besiedlung von Familienangehörigen der Früh-/Neugeborenen als ein weiterer möglicher sanierungshemmender Faktor fand in dieser Arbeit keine weitere Berücksichtigung. Doch ist beispielsweise das Risiko einer Übertragung und somit auch Re-Kolonisierung für Geschwisterkinder von MRSA-positiven Kindern erhöht [105]. Über die Hälfte der MRSA-besiedelten Früh- und Neugeborenen waren in diesem Setting Mehrlingsgeburten, weshalb dieser Übertragungs – und Rekontaminationsweg durchaus relevant sein könnte. Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut empfiehlt, dass die Familien der Kinder sowohl in das Screening als auch gegebenenfalls in die Sanierungsmaßnahmen einbezogen werden sollen [50].

Zudem handelt es sich in diesem Fall zum Großteil um Sanierungsversuche in einem

Ausbruchssetting. Daher kann eine Rekontamination auch durch das Personal [69] und die Umgebung stattgefunden und den Sanierungserfolg negativ beeinflusst haben. Dies könnten somit weitere sanierungshemmende Faktoren sein.

### **6.3. Mögliche Nebenwirkungen der MRSA-Sanierung**

Die Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich der möglichen Nebenwirkungen durch die verwendeten Substanzen lassen aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgruppe keine nähere Interpretation zu.

Die Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (KRINKO) besagt, dass Frühgeborene, die mit intranasalem Mupirocin behandelt werden, wegen der Gefahr einer Schleimhautschwellung mit einem Pulsoxymeter überwacht werden müssen [50]. In der vorliegenden Studie wurde bei mehreren Früh-/Neugeborenen eine behinderte Nasenatmung und vermehrte Nasensekretion vermerkt. Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung dieser Empfehlung.

Bei 78% der Kinder wurden Hautsymptome vermerkt. Verglichen mit einer Studie von Bühner et al. zur topischen Anwendung von 2% 2-Phenoxyethanol und 0,1% Octenidin bei Frühgeborenen unter 27 Gestationswochen zeugt dies von einem deutlich häufigeren Auftreten von Hautsymptomen. Dort wurde nur bei dem (mit 23 Gestationswochen) Unreifsten von 24 Kindern von einer transienten Rötung berichtet [86]. Dennoch fehlt auch hier eine Vergleichsgruppe in der vorliegenden Studie, um abzuschätzen, ob es sich bei den Hautveränderungen wirklich um eine Nebenwirkung der Waschung mit Octenidin handelt.

Die Analyse der Temperatur vor und nach der Waschung ist sehr viel ergiebiger. So konnte mit statistischer Signifikanz gezeigt werden, dass die Früh- und Neugeborenen während der Waschung im Median um 0,4°C auskühlten. Dieses Phänomen war zu beobachten, obwohl bereits Maßnahmen getroffen wurden, die eine Auskühlung durch die Waschung verhindern sollten. Dabei spielt die lange Einwirkzeit der Octenidin-Lösung von zwei Minuten und die dadurch entstehende Verdunstungskälte eine Rolle. Die Disposition zur Auskühlung durch das thermoregulatorisch ungünstige Verhältnis zwischen Körperoberfläche und Volumen der Früh- und Neugeborenen sowie die dünne subkutane Fettschicht und das gering ausgeprägte braune Fettgewebe der Frühgeborenen wird dadurch verschärft [89]. Eine Auskühlung wurde auch im Rahmen von Chlorhexidin-Waschungen bei Früh- und Neugeborenen beschrieben [106].

Interessant ist aber nicht nur, in welchem Maße die Kinder ihre Körpertemperatur verloren, sondern auch, welche absolute Temperatur schließlich bei ihnen nach der Waschung gemessen wurde.

So zeigt diese Arbeit, dass der Median der Temperatur nach der Waschung mit 36,5°C zwar

gerade noch im normothermen Bereich liegt, jedoch über ein Drittel eine milde und ein Kind eine moderate Hypothermie nach der Waschung aufwies. Die leichteren Kinder waren von der Auskühlung stärker betroffen, was u.a. aufgrund des größeren Verhältnisses von Körperoberfläche zu Volumen einleuchtet.

Ein Review von Ringer aus dem Jahr 2013 beschreibt die Effekte von Hypothermie bei Neugeborenen. Die initiale Antwort auf Kälte besteht demnach in einem Anstieg des Sauerstoffverbrauchs und des metabolischen Umsatzes auch des braunen Fettgewebes zur Thermogenese. Periphere Vasokonstriktion zur Verminderung des Kälteverlusts kann zudem letztlich zur Entwicklung einer metabolischen Azidose beitragen. Ein kurzer oder milder Kältestress, wie er in der vorliegenden Studie vorübergehend aufgetreten ist, hat laut des Reviews jedoch keinen besonderen Krankheitswert und geht somit nicht mit einer Schädigung der Kinder einher [107]. Dennoch stellt Hypothermie auch in milder Ausprägung eine zusätzliche Belastung für das Früh-/Neugeborene dar, eine moderate Hypothermie verlangt sofortige Schritte zur Aufwärmung [108].

Es kann also gesagt werden, dass Maßnahmen zur Erhaltung der Körpertemperatur für den Zeitraum der Waschung und danach von großer Bedeutung sind, da selbst bei ihrer Durchführung eine Auskühlung der Neugeborenen auftritt. Diesem Aspekt sollte bei der Durchführung einer Waschung mit Antiseptika im Rahmen der MRSA-Sanierung dementsprechend besondere Beachtung geschenkt werden. So wird auch von der KRINKO empfohlen, Frühgeborene während der Einwirkzeit einer antiseptischen Hautwaschung durch vorgewärmte Tücher oder Wärmelampen vor Auskühlung zu schützen [50].

#### **6.4. Auswahl verschiedener Sanierungsverfahren bei Früh- und Neugeborenen**

Die uneinheitlichen Ergebnisse in Bezug auf den Erfolg einer MRSA-Sanierung können auch durch die Vielzahl verschiedener Sanierungsverfahren erklärt werden. So gibt es kein standardisiertes Verfahren zur MRSA-Sanierung bei Früh- und Neugeborenen, sondern variable Kombinationen unterschiedlicher Substanzen sowie Unterschiede in Dauer und Häufigkeit der Applikation und der Auswahl der Kinder, die saniert werden.

Eine Übersichtsarbeit in Form einer landesweiten Umfrage von Milstone et al. von 2010 spiegelt die MRSA-Sanierungskonzepte in NICUs der USA wider. Diese ergab ein sehr heterogenes Bild, was die Praxis der MRSA-Sanierung auf NICUs betrifft. Jede der 34 Einrichtungen, die überhaupt eine Dekolonisierung in Angriff nahmen, verwendete dabei Mupirocin. Über die Hälfte (56%) benutzte nur Mupirocin, 11 (32%) kombinierten Mupirocin mit einem topischen

antiseptischen Bad, 2 (6%) kombinierten Mupirocin mit der Gabe eines systemischen Antibiotikums und nur eine Einrichtung (3%) kombinierte alle drei Möglichkeiten miteinander. Um welche Substanzen es sich bei dem antiseptischen Bad bzw. systemischem Antibiotikum handelte, wurde nicht präzisiert [75].

Ergänzend dazu wurde eine Literaturrecherche mit Hilfe von Pubmed unter den Stichworten „MRSA neonates decolonization“ und „MRSA neonates outbreak“ durchgeführt. Dadurch werden auch kleinere Studien aus anderem zeitlichen und geographischen Kontext einbezogen, um die Übersicht zu verbessern. Dort verwendete Substanzen sind in Tabelle 15 dargestellt.

**Tabelle 15: Verwendete Substanzen zur MRSA-Sanierung von Neugeborenen**

<b>Verwendete Substanz</b>	<b>Anwendung in Publikationen</b>
<b>Nasale Dekolonisierung</b>	
Mupirocin	23 [7, 9-12, 22, 58, 59, 72-74, 95, 97, 101, 109-117]
Polysporin	1 [58]
Chlorhexidin	2 [114, 118]
Fusidinsäure	1 [118]
<b>Antiseptische Waschung</b>	
Chlorhexidin	10 [58, 73, 95, 97, 102, 109, 110, 116, 118, 119]
Octenidin	1 [72]
Polyhexanid	1 [7]
Povidon-Iod	1 [9]
Hexachlorophen (Bad)	1 [74]
Hexachlorophen (Puder)	4 [116-119]
Isopropylalkohol	1 [117]
<b>Weitere Maßnahmen</b>	
Methylrosanilin (Mundhöhle)	1 [9]
Vancomycin (oral)	1 [7]
Laktobazillus (Kapseln oral)	1 [7]

Ähnlich wie die USA-weite Umfrage von Milstone zeigt auch das Ergebnis der Literaturrecherche, dass Mupirocin in der Praxis als zentrales Element der MRSA-Sanierung bei

Früh- und Neugeborenen betrachtet werden kann.

Mupirocin ist auch die einzige Substanz, die in einem als Guideline gedachten „Consensus Statement“ von der Chicago-Area Neonatal MRSA Working Group von 2006 zur Sanierung genannt wird [66]. Dieses „Consensus Statement“ wurde aufgrund eines Mangels an Leitlinien zur Prävention und zur Kontrolle von MRSA-Infektionen und –Besiedlungen auf NICUs entwickelt. Die Verwendung von Mupirocin zur Sanierung wird darin empfohlen, wenn die betroffene Institution es für nötig befindet.

Alternativ zu Mupirocin kamen laut Literatur zur nasalen Dekolonisierung sporadisch auch Chlorhexidin-Creme, Polysporin oder Fusidinsäure-Nasensalbe bei Früh-/Neugeborenen zum Einsatz.

Wenn eine antiseptische Waschung durchgeführt wurde, erfolgte diese in den von der Literatur angeführten Fällen am häufigsten mit Chlorhexidin. Doch wurde für die Waschung in einzelnen Studien auch eine Vielzahl anderer Substanzen verwendet, wie aus Tabelle 15 hervorgeht. Die Anwendung von Hexachlorophen als Bad oder Puder wurde in 5 Publikationen beschrieben. In aktuellen Konzepten der MRSA-Sanierung auf NICUs spielt Hexachlorophen jedoch aufgrund der Neurotoxizität nach Resorption durch die Haut eigentlich keine Rolle mehr [120]. Die Studien über dessen Verwendung in diesem Zusammenhang gehen auf die späten 80er und frühen 90er Jahre zurück [116-119]. Eine Ausnahme bildet hier eine Publikation von Morel aus dem Jahr 2002, in der hexachlorophenhaltige Bäder zur Sanierung von vier Kindern verwendet wurden.

Nicht nur hinsichtlich der verwendeten Substanzen, auch bezüglich der Anwendungsdauer und –häufigkeit sind die verschiedenen Sanierungsmaßnahmen bei Früh- und Neugeborenen sehr heterogen. So wird beispielsweise Mupirocin zur Sanierung entweder 2 [22, 59] oder 3mal täglich [7, 72] über einen Zeitraum von drei [9, 10], fünf [12, 22, 72, 73, 109, 112, 114], sieben [59, 74, 95, 117] oder zehn [113] Tagen appliziert .

Im Hinblick auf die Auswahl der Kinder mit Sanierungsversuch unterscheiden sich die verschiedenen Sanierungskonzepte ebenso:

Milstones Umfrage ergab, dass der Großteil (n=19; 56%) der Einrichtungen, die eine Sanierung versuchten, alle besiedelten Kinder dekolonisierte, 11 (32%) nur ausgewählte Patient\_innen und 4 (12%) nur bereits MRSA-infizierte Früh- und Neugeborene sanierten.

Bei der Literaturrecherche reichte das Spektrum von der Sanierung aller Patient\_innen auf der Station (die oben beschriebene „Blanket Decolonization“ im Rahmen von Ausbrüchen)[10, 12, 22, 58, 101, 102, 111, 116] über die Sanierung aller mit MRSA-kolonisierten oder infizierten

Kinder [7, 9, 11, 59, 72-74, 95, 109, 110, 112-115, 117-119] bis hin zur Dekolonisierung von nur einigen ausgewählten Besiedelten [97].

Gerade eine antiseptische Waschung als Teilaspekt der Sanierung wurde häufig nur bei einigen besiedelten Kindern angewendet. Ausschlusskriterium war dabei meist ein geringes (Gestations-) Alter sowie einmal auch das Gewicht [58, 74, 95, 97, 109]. Dies lässt sich u.a. durch die Tatsache erklären, dass Frühgeborene v.a. unter einem Gestationsalter von 34 Wochen in den ersten 2-3 Lebenswochen eine verstärkte perkutane Absorptionsrate aufweisen [45] und somit die Gefährdung durch eine mögliche toxische systemische Wirkung einiger Substanzen zunimmt. Zudem stellt eine Ganzkörperwaschung für so kleine Kinder eine enorme Belastung dar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Mupirocin-Nasensalbe in der Sanierungspraxis Früh-/Neugeborener als häufigste Nasensalbe und auch häufigste Substanz überhaupt verwendet wird. Mit Mupirocin gibt es also die meiste klinische Erfahrung. Oft wird es allein verwendet, häufig auch mit einer antiseptischen Waschung kombiniert. Als Substanz für die antiseptische Waschung bei Früh- und Neugeborenen spielt Chlorhexidin in der Praxis eine herausragende Rolle.

Dieser Abschnitt zeigte deutlich die große Variabilität der in der Praxis verwendeten Sanierungsverfahren. Diese erheblichen Unterschiede können durchaus die zuvor beschriebenen stark divergierenden Erfolge in der MRSA-Dekolonisierung miterklären.

## **6.5. Vergleich von Octenidin und Chlorhexidin bei Früh- und Neugeborenen**

In Strategien zur MRSA-Sanierung in den USA gilt Chlorhexidin als der Standard zur antiseptischen Hautwaschung [121]. Wie bereits diskutiert findet es auch in zahlreichen Settings bei Früh- und Neugeborenen Anwendung. Daher erscheint ein näherer Vergleich von Chlorhexidin mit Octenidin, welches in der vorliegenden Studie verwendet wurde, durchaus sinnvoll.

In einer In-vitro-Studie wurden verschiedene Antiseptika, u.a. Octenidin und Chlorhexidin, bezüglich ihrer antimikrobiellen Eigenschaften miteinander verglichen. Dabei war Octenidin sowohl nach einer kurzen Einwirkzeit von 1 Minute als auch in der Langzeitwirkung gegenüber Chlorhexidin überlegen [122].

Leider existieren keine klinischen Studien, die Octenidin und Chlorhexidin bezüglich der MRSA-Sanierung direkt miteinander vergleichen. Ein Review zur MRSA-Sanierung bei Erwachsenen zeigt vergleichbare Effekte beider Substanzen, jedoch scheint Octenidin weniger

Nebenwirkungen aufzuweisen [123].

So konnten auch in einem Labyrinthversuch mit Ratten bei zweimal täglicher epidermaler Applikation von Octenidin bzw. Chlorhexidin in der Octenidingruppe keine Hinweise für eine neurotoxische Wirkung festgestellt werden. In der Chlorhexidingruppe hingegen kam es zu Verhaltensänderungen sowie eingeschränktem Lern- und Gedächtnisverhalten als Anhaltspunkte für eine mögliche Neurotoxizität der Substanz [124].

Ein systematisches Review von 2013 von Sankar et al. untersuchte den Effekt einer einmaligen Chlorhexidin-Waschung von Neugeborenen auf Mortalität und das Auftreten einer Sepsis bei Neugeborenen. Insgesamt zeigt sich kein Effekt. Nur für die Untergruppe von Studien in Settings mit hoher Neugeborenensterblichkeit konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität - sowohl insgesamt als auch im Rahmen einer Sepsis - nachgewiesen werden. Jedoch bezogen sich alle eingeschlossenen Studien auf sogenannte Entwicklungsländer und nur auf eine einmalige Waschung mit Chlorhexidin unmittelbar postnatal. Dadurch ist die Übertragbarkeit auf unsere Fragestellung nur begrenzt möglich [106].

Eine randomisierte kontrollierte Studie aus Brasilien mit 93 gesunden Neugeborenen untersuchte die Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* nach einem Bad mit Chlorhexidin verglichen mit einem Bad mit neutraler Flüssigseife. Dabei zeigte sich eine signifikante Reduktion in der Prävalenz der *Staphylococcus aureus*-Besiedlung nach der Anwendung von Chlorhexidin, welche bis zu 24 Stunden anhielt [125].

In der unter 6.2.3. bereits beschriebenen aktuellen Studie von Quach et al. konnte im NICU-Setting eine signifikante Reduktion von ZVK-assoziierten Blutstrominfektionen durch tägliche Chlorhexidinwaschungen nachgewiesen werden [100]. Demnach wirkt Chlorhexidin in der Hautantiseptik von Früh- und Neugeborenen infektionspräventiv.

Eine Umfrage von Tamma et al. aus dem Jahr 2010 legt die Anwendungspraxis von Chlorhexidin in neonatologischen Stationen in den USA dar. Von 90 eingeschlossenen Einrichtungen verwendeten 55 Chlorhexidin für unterschiedliche Zwecke bei Neugeborenen, vier davon für die MRSA-Sanierung. Dabei wurden die Kinder z.T. abhängig von Geburtsgewicht, Gestations- oder chronologischem Alter von einer Exposition gegenüber Chlorhexidin ausgeschlossen. 51% der NICUs, die Chlorhexidin anwendeten, berichteten von Nebenwirkungen. Dabei handelte es sich ausschließlich um Hautreaktionen wie Erytheme (32%), Verbrennungen (61%) und Erosionen (7%). 13 von 17 Einrichtungen erklärten, dass die beschriebenen Verbrennungen bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500g auftraten. Leider war die Studie underpowered, um einen Unterschied im Auftreten von Hautreaktionen bei alkoholischen vs. wässrigen Chlorhexidinlösungen festzustellen [126].

Verbrennungen bei Frühgeborenen wurden bereits sowohl bei der Anwendung von alkoholischen [127, 128] als auch wässrigen [129] Chlorhexidinlösungen beschrieben.

Das systematische Review von Sankar et al. konnte bei einmaliger Chlorhexidinwaschung keine Erhöhung der Rate an lokalen Hautreaktionen feststellen, doch zeigte sich ein geringfügig höheres Risiko für milde Hypothermie nach der Waschung [106].

Einen weiteren relevanten Aspekt stellt die perkutane Absorptionsrate eines Antiseptikums durch die dünne, unreife Epidermis von Frühgeborenen dar. Ein Review von Chapman et al. aus dem Jahr 2012 zeigt, dass es einige Studien gibt, die eine perkutane Absorption durch messbare Chlorhexidin-Spiegel im Blut von Frühgeborenen nachweisen. Klinische Konsequenzen davon sind bei Frühgeborenen bisher in der Literatur nicht beschrieben. In-vitro-Studien zeigten zwar eine Toxizität von Chlorhexidin für verschiedene Zellreihen und in-vivo-Studien an Ratten erwiesen eine toxische Wirkung an Neuronen nach direkter Exposition. Unklar ist allerdings, ob der Nachweis von Chlorhexidin im Blut wirklich klinische neurotoxische Folgen für Frühgeborene hat und auch, ob Chlorhexidin im Frühgeborenen bei wiederholter Anwendung akkumuliert. [130]

Für Octenidin gibt es keine gute Studienlage bezüglich der Anwendung bei Früh- und Neugeborenen. Eine Studie von Rundjan et al. untersuchte die bakterielle Besiedlungsdichte vor und nach der Hautdesinfektion mit u.a. Octenidin bei Neugeborenen. Eine signifikante Reduktion von koloniebildenden Einheiten um 97,52% konnte durch die Applikation von Octenidin erzielt werden. Dies unterschied sich jedoch nicht signifikant von Povidon-Jod oder Alkohol.

Im Rahmen einer Studie wurde Octenidin in Kombination mit Mupirocin zur MRSA-Sanierung bei 5 Früh- und Neugeborenen verwendet. 4 von 5 Kindern wurden anschließend auch MRSA-negativ. Dabei konnten keine offensichtlichen Hautprobleme oder andere unerwünschte Wirkungen festgestellt werden [72].

Eine gute Verträglichkeit der Substanz geht auch aus einer Studie von Bühler et al. aus dem Jahr 2002 hervor. Sie berichtet von der Anwendung von 2% 2-Phenoxyethanol und 0,1% Octenidin zur lokalen Antisepsis bei 24 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 23-26 Wochen in der ersten Lebenswoche. Bis auf eine transiente Hautrötung des unreifsten Frühgeborenen traten dabei keine Nebenwirkungen auf. 2-Phenxyethanol und v.a. sein Metabolit konnten im Urin der männlichen Frühgeborenen nachgewiesen werden [86]. Die mögliche Neurotoxizität von 2-Phenoxyethanol ist in der Literatur beschrieben [131], doch wiesen die Frühgeborenen in dieser Studie eine hohe Verstoffwechslung der Substanz auf. Von neurotoxischen Auswirkungen auf

die 24 Frühgeborenen wurde nicht berichtet. Aufgrund der ausgeprägten Absorption wurde jedoch in der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit gemäß den KRINKO-Empfehlungen auf den Zusatz von 2-Phenoxyethanol verzichtet [50].

Bezüglich der Substanz Octenidin wurde im Mausmodell keine kutane Resorption festgestellt [132]. Bei einem Versuch mit Schweinehaut, deren Epidermisdicke durch das Abziehen von Klebestreifen vermindert wurde und somit der dünnen Epidermis von Frühgeborenen ähnelte, konnte bei 3 von 6 Proben eine sehr geringe Menge Octenidin die Epidermis durchdringen (im Gegensatz zu der sehr starken Permeation von Phenoxyethanol) [133]. Systemische Nebenwirkungen von Octenidin sind bei Früh- und Neugeborenen bisher jedoch nicht beschrieben. Ähnlich der beschriebenen Auskühlung nach Chlorhexidinwaschungen ist auch in unserem Fall die Körpertemperatur der Kinder nach der Waschung mit Octenidin abgefallen. Offenkundige klinische Schädigungen ergaben sich daraus nicht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es viel mehr Erfahrung in der Anwendung von Chlorhexidin als von Octenidin bei Früh- und Neugeborenen gibt. Es fehlen klinische Studien, die die Substanzen vergleichen. Jedoch zeigt die Evidenz bezüglich der Wirksamkeit von Octenidin in In-vitro-Studien bessere Effekte als Chlorhexidin und die geringe Erfahrung in der Anwendung bei Früh- und Neugeborenen zeigt ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil als das von Chlorhexidin. Weitere Studien diesbezüglich sind jedoch dringend notwendig, um eine verlässliche, evidenzbasierte Entscheidung für das geeignete Hautantiseptikum (im Rahmen der MRSA-Sanierung) bei Früh- und Neugeborenen treffen zu können.

## **6.6. Limitationen**

### **6.6.1. Stichprobenumfang**

Die Stichprobe ist mit insgesamt 50 eingeschlossenen Kindern mit MRSA-Besiedlung (bzw. 34 und 36 Kinder für Teilaspekte der Arbeit) von nur relativ kleinem Umfang. Dies stellt mit Sicherheit eine wichtige Limitation dieser Arbeit dar. Dadurch kann auch unter anderem erklärt werden, warum sich keine statistisch signifikanten Unterschiede - die vielleicht jedoch von klinischer Relevanz sind - zwischen den Gruppen fanden. Dennoch liegt die Größe der Studienpopulation im Rahmen ähnlicher zuvor erwähnter Studien zur Thematik, von denen zahlreiche auch einen deutlich geringeren Stichprobenumfang aufweisen. Denn auch wenn MRSA ein zunehmendes Problem auf NICUs ist, ist die Zahl der betroffenen Kinder in einem Zentrum oft nicht groß genug, um entsprechende Unterschiede zu ermitteln. Obwohl die Stichprobe der vorliegenden Arbeit für statistische Nachweise sehr klein ist, ist sie im Vergleich

zu existierenden Studien mit dieser oder ähnlicher Fragestellung relativ groß, wenn auch nicht ausreichend.

### **6.6.2. Retrospektive Studie**

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist ihr retrospektiver Charakter. Dieser öffnet die Türen für eine Reihe von möglichen Verzerrungen.

So können Mängel in der Qualität der Daten dadurch zu Stande gekommen sein, dass die Datenerfassung sich mit bereits vergangenen Ereignissen beschäftigte und somit auf die Dokumentation in den Akten angewiesen war. Deutlich wurde diese Problematik im Falle der nachträglichen Klassifikation von MRSA-Infektionen nach den NEO-KISS- bzw. CDC-Kriterien. Sehr viel häufiger waren Infektionen in der Akte vermerkt worden, ohne dass diese in einer retrospektiven Prüfung die CDC- bzw. NEO-KISS-Kriterien erfüllten. Dabei können durchaus Missklassifikationen durch mangelnde Dokumentation in den Akten erfolgt sein und somit die Anzahl an invasiven MRSA-Infektionen nachträglich unterschätzt worden sein.

Zudem wurde die Temperatur der Kinder nicht immer protokollgemäß an jedem Sanierungstag gemessen bzw. auf dem Überwachungsbogen notiert. Aus diesem Grund wurde retrospektiv der Tag mit den meisten Messdaten zur Analyse ausgewählt. Dies kann jedoch Mängel an der Datenqualität bewirkt haben.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Tatsache, dass die Sanierungsmaßnahmen v.a. im Rahmen eines Ausbruchs durchgeführt wurden. Dadurch kann es durch einen hohen Kolonisationsdruck zu einer Rekolonisation nach Sanierungsversuch gekommen sein. Es wurde nicht genauer untersucht, wie viele Kinder zusammen mit anderen MRSA-positiven Kindern gepflegt wurden bzw. keine genaueren Informationen zu Dekolonisierungsversuchen MRSA-positiver Eltern und Geschwisterkinder analysiert. Dies kann jedoch den Sanierungserfolg beeinträchtigt haben.

### **6.6.3. Interne und externe Validität**

Mögliche Verzerrungen können auch durch Selektion zustande gekommen sein und somit die Repräsentativität der Stichprobe in Bezug auf die Gesamtpopulation einschränken.

So ist retrospektiv nicht immer klar, warum bei einem Kind beispielsweise gar keine MRSA-Sanierung versucht wurde oder auch warum es für eine frühere bzw. spätere Sanierung nach MRSA-Erstnachweis ausgewählt wurde. Auch ist es unklar, warum bei manchen Kindern während des MRSA-Sanierungsversuchs kein spezieller Überwachungsbogen zur Dokumentation möglicher Nebenwirkungen geführt wurde. Zudem können die lückenhaften Einträge bezüglich der Temperatur vor und nach Waschung die Qualität der Daten beeinträchtigt haben.

Retrospektiv wurde für den ersten Teil der Arbeit der Tag 14 nach Erstnachweis als Stichtag gewählt. An einem anderen Tag hätte das Ergebnis und somit auch die Gruppenzuteilung der Kinder in MRSA-negativ und MRSA-positiv für diese Teilstudie anders ausfallen können.

Zudem fehlte für die Analyse der möglichen Sanierungsnebenwirkungen eine Vergleichsgruppe, um die Ergebnisse wirklich beurteilen zu können. Dadurch ist nicht klar, welche Auffälligkeiten in einer Gruppe vermehrt aufgetreten sind und möglicherweise als unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Sanierungsmaßnahmen zurückzuführen sind.

Aufgrund all dieser Faktoren ist es möglich, dass der Datensatz nur bedingt repräsentativ für die Gesamtpopulation der MRSA-besiedelten Patient\_innen einer NICU ist und auch die interne Validität der Arbeit eingeschränkt ist.

## **6.7. Schlussfolgerungen**

Eine MRSA-Sanierung scheint nicht bei allen MRSA-besiedelten Früh- und Neugeborenen in stationärem Rahmen möglich zu sein. In der Tat stellt es sich als relativ schwierig und wenig erfolgreich heraus, einzelne Kinder zu sanieren. Strenge Kriterien für MRSA-Negativität sowie ein ausführliches Follow-up in der vorliegenden Studie haben diese Schwierigkeiten deutlich zu Tage gebracht. Eine Reduktion des Kolonisationsdrucks durch die Sanierung und somit ein vermindertes Risiko für unbesiedelte Kinder der Station, auch MRSA-positiv zu werden, wurde in dieser Studie nicht untersucht. Gerade dieser Aspekt, ebenso wie eine mögliche infektionspräventive Wirkung der Sanierung, könnten jedoch vielversprechende Ansätze sein und die Sanierungsmaßnahmen durchaus rechtfertigen.

Das Nebenwirkungsspektrum der verwendeten Substanzen ist und bleibt bei Früh- und Neugeborenen noch relativ unklar. Diese Studie zeigt, dass die antiseptische Waschung mit Octenidin die Patient\_innen jedoch trotz Maßnahmen zur Temperaturerhaltung leicht auskühlt. Daher sollte bei der Durchführung besonders auf Temperaturverlust geachtet und dementsprechende präventive Vorkehrungen getroffen werden. Klinische Komplikationen der vorübergehenden Hypothermie wurden aber nicht beschrieben.

## **6.7. Ausblick**

In Zukunft ist es sinnvoll, eine prospektive multizentrische Studie mit vereinheitlichtem MRSA-Sanierungsprotokoll, ausführlichem Follow-up und Erfassung möglicher Behandlungsnebenwirkungen mit einer Vergleichsgruppe durchzuführen. Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass der definitive Erfolg von MRSA-Sanierungsmaßnahmen im stationären Rahmen eher auf Einzelfälle beschränkt bleibt. Daher sollte besonders die

Fragestellung, ob die MRSA-Sanierung im Kontext von anstehenden Operationen möglicherweise infektionspräventiv wirksam sein könnte, eingehender beleuchtet werden. Zudem ist es wichtig nicht nur den Effekt der Sanierungsmaßnahmen auf das einzelne Kind, sondern v.a. auch auf den Kolonisationsdruck innerhalb einer Station zu evaluieren. Auch eine vergleichende Studie zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Chlorhexidin und Octenidin bei Früh- und Neugeborenen im Rahmen der Sanierung erscheint als sinnvoll.

## Literaturverzeichnis

1. Bizzarro, M.J. and P.G. Gallagher, *Antibiotic-resistant organisms in the neonatal intensive care unit*. Semin Perinatol, 2007. **31**(1): p. 26-32.
2. Michel, M.F. and C.C. Priem, *Control at hospital level of infections by methicillin-resistant staphylococci in children*. J Hyg (Lond), 1971. **69**(3): p. 453-60.
3. Dunkle, L.M., et al., *Eradication of epidemic methicillin-gentamicin-resistant staphylococcus aureus in an intensive care nursery*. Am J Med, 1981. **70**(2): p. 455-8.
4. Graham, D.R., et al., *Epidemic neonatal gentamicin-methicillin--resistant Staphylococcus aureus infection associated with nonspecific topical use of gentamicin*. J Pediatr, 1980. **97**(6): p. 972-8.
5. Price, E.H., A. Brain, and J.A. Dickson, *An outbreak of infection with a gentamicin and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal unit*. J Hosp Infect, 1980. **1**(3): p. 221-8.
6. Ramsing, B.G., et al., *First outbreak with MRSA in a danish neonatal intensive care unit: risk factors and control procedures*. PLoS One, 2013. **8**(6): p. e66904.
7. Heinrich, N., et al., *Successful management of an MRSA outbreak in a neonatal intensive care unit*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011. **30**(7): p. 909-13.
8. Sharma, P., P. Kaur, and A. Aggarwal, *Staphylococcus aureus- the predominant pathogen in the neonatal ICU of a tertiary care hospital in amritsar, India*. J Clin Diagn Res, 2013. **7**(1): p. 66-9.
9. Shiojima, T., et al., *Immediate control of a methicillin-resistant Staphylococcus aureus outbreak in a neonatal intensive care unit*. J Infect Chemother, 2003. **9**(3): p. 243-7.
10. Hitomi, S., et al., *Control of a methicillin-resistant Staphylococcus aureus outbreak in a neonatal intensive care unit by unselective use of nasal mupirocin ointment*. J Hosp Infect, 2000. **46**(2): p. 123-9.
11. Saiman, L., et al., *An outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2003. **24**(5): p. 317-21.
12. Lepelletier, D., et al., *Eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit: which measures for which success?* Am J Infect Control, 2009. **37**(3): p. 195-200.
13. You, J.H., et al., *Active surveillance and decolonization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus on admission to neonatal intensive*

- care units in Hong Kong: a cost-effectiveness analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012. **33**(10): p. 1024-30.
14. Koser, C.U., et al., *Rapid whole-genome sequencing for investigation of a neonatal MRSA outbreak*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(24): p. 2267-75.
  15. Huang, Y.C., et al., *Successful control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in endemic neonatal intensive care units--a 7-year campaign*. *PLoS One*, 2011. **6**(8): p. e23001.
  16. Kayange, N., et al., *Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza-Tanzania*. *BMC Pediatr*, 2010. **10**: p. 39.
  17. Ahoyo, A.T., et al., *[Incidence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in neonatal care unit of departmental hospital centre of Zou Collines in Benin]*. *Arch Pediatr*, 2006. **13**(11): p. 1391-6.
  18. Wood, S.M., et al., *Epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia in Gaborone, Botswana*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2009. **30**(8): p. 782-5.
  19. Garcia, C., et al., *Antimicrobial resistance and molecular typing of Staphylococcus aureus bloodstream isolates from hospitals in Peru*. *J Infect*, 2012. **65**(5): p. 406-11.
  20. Velazco, E., et al., *Molecular study of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates at a neonatal high-risk unit in Merida, Venezuela*. *Med Sci Monit*, 2008. **14**(9): p. PI25-31.
  21. de Almeida Silva, H., et al., *Infection and colonization by Staphylococcus aureus in a high risk nursery of a Brazilian teaching hospital*. *Braz J Infect Dis*, 2003. **7**(6): p. 381-6.
  22. Haddad, Q., et al., *Outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit*. *J Hosp Infect*, 1993. **23**(3): p. 211-22.
  23. Shrestha, S., et al., *Antibiotic resistance pattern of bacterial isolates in neonatal care unit*. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2010. **50**(180): p. 277-81.
  24. Song, X., et al., *Clinical and economic impact of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization or infection on neonates in intensive care units*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010. **31**(2): p. 177-82.
  25. Morioka, I., et al., *Culture-proven neonatal sepsis in Japanese neonatal care units in 2006-2008*. *Neonatology*, 2012. **102**(1): p. 75-80.
  26. Shane, A.L., et al., *Methicillin-resistant and susceptible Staphylococcus aureus bacteremia and meningitis in preterm infants*. *Pediatrics*, 2012. **129**(4): p. e914-22.

27. Schultz, E.D., et al., *Effect of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in the neonatal intensive care unit on total hospital cost*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2009. **30**(4): p. 383-5.
28. Huang, Y.C., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization and its association with infection among infants hospitalized in neonatal intensive care units*. Pediatrics, 2006. **118**(2): p. 469-74.
29. Maraqa, N.F., et al., *Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization and infection among infants at a level III neonatal intensive care unit*. Am J Infect Control, 2011. **39**(1): p. 35-41.
30. Carey, A.J., et al., *The epidemiology of methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit, 2000-2007*. J Perinatol, 2010. **30**(2): p. 135-9.
31. Seybold, U., et al., *Emergence of and risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus of community origin in intensive care nurseries*. Pediatrics, 2008. **122**(5): p. 1039-46.
32. Gregory, M.L., E.C. Eichenwald, and K.M. Puopolo, *Seven-year experience with a surveillance program to reduce methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in a neonatal intensive care unit*. Pediatrics, 2009. **123**(5): p. e790-6.
33. Simon, A., et al. *Risikocharakterisierung intensivmedizinisch behandelter Früh- und Neugeborener und Daten zur Ist-Situation in deutschen neonatologischen Intensivpflegestationen 2013*. Supplement zum Epidemiologischen Bulletin Nr. 42, 2013.
34. Daschner, F., *Hygiene: Hysterie in Deutschland*. Dtsch Arztebl, 2012. **109**(25): p. 1314.
35. Uehara, Y., et al., *Inhibition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization of oral cavities in newborns by viridans group streptococci*. Clin Infect Dis, 2001. **32**(10): p. 1399-407.
36. Shimizu, A., K. Shimizu, and T. Nakamura, *Non-pathogenic bacterial flora may inhibit colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus in extremely low birth weight infants*. Neonatology, 2008. **93**(3): p. 158-61.
37. Kitajima, H., *Prevention of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in neonates*. Pediatr Int, 2003. **45**(2): p. 238-45.
38. Lazenby, G.B., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization among women admitted for preterm delivery*. Am J Obstet Gynecol, 2012. **206**(4): p. 329 e1-5.
39. Jarvis, W.R., *Controlling healthcare-associated infections: the role of infection control and antimicrobial use practices*. Semin Pediatr Infect Dis, 2004. **15**(1): p. 30-40.

40. Kubin, C.J., *Antimicrobial control programs*. Semin Perinatol, 2002. **26**(5): p. 379-86.
41. Grohskopf, L.A., et al., *Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients*. Pediatr Infect Dis J, 2005. **24**(9): p. 766-73.
42. Patel, S.J., et al., *Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance*. Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(12): p. 1047-51.
43. Wilson, M., *Acquisition of cutaneous microbiota*, in *Microbial Inhabitants of Humans* 2005, Cambridge University Press.
44. de Goffau, M.C., et al., *Cold spots in neonatal incubators are hot spots for microbial contamination*. Appl Environ Microbiol, 2011. **77**(24): p. 8568-72.
45. Chiou, Y.B. and U. Blume-Peytavi, *Stratum corneum maturation. A review of neonatal skin function*. Skin Pharmacol Physiol, 2004. **17**(2): p. 57-66.
46. Rutter, N., *Clinical consequences of an immature barrier*. Semin Neonatol, 2000. **5**(4): p. 281-7.
47. Bonzel, E.A.M., *Hautphysiologie im Neugeborenenalter: Barrierefunktion der Haut von Frühgeborenen in den ersten sieben Lebenswochen*, in *Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie* 2008, Charite, Universitätsmedizin Berlin: Berlin.
48. Kaufman, D. and K.D. Fairchild, *Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants*. Clin Microbiol Rev, 2004. **17**(3): p. 638-80, table of contents.
49. Lewis, D.B., and C.B. Wilson, *Developmental immunology and role of host defense in fetal and neonatal susceptibility to infection*, in *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.*, J.S.R.a.J.O. Klein, Editor 2001, The W. B. Saunders Co.: Philadelphia. p. 25-138.
50. KRINKO, *Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500g, Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut*. Gesundheitsblatt Springer Medizin Verlag, 2007.
51. Barker, D.P. and N. Rutter, *Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1995. **72**(1): p. F47-8.
52. Mehall, J.R., et al., *Enteral feeding tubes are a reservoir for nosocomial antibiotic-resistant pathogens*. J Pediatr Surg, 2002. **37**(7): p. 1011-2.
53. Hocevar, S.N., et al., *Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients: incidence and associated pathogens*

- reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012. **33**(12): p. 1200-6.
54. Bojdo, A., et al., *[Risk factors of surgical site infection in newborn infants]*. *Med Wieku Rozwoj*, 2008. **12**(3): p. 771-7.
  55. Reidel, D., *Untersuchungen zur Biofilmbildung bei MRSA (Methicillinresistenter Staphylococcus aureus) – Zusammenhang zwischen Biofilmbildung und klinischen Parametern*, in *Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene 2008*, Philipps-Universität: Marburg.
  56. Cohen, B., et al., *Factors associated with hand hygiene practices in two neonatal intensive care units*. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. **22**(6): p. 494-9.
  57. Sakamoto, F., et al., *Increased use of alcohol-based hand sanitizers and successful eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from a neonatal intensive care unit: a multivariate time series analysis*. *Am J Infect Control*, 2010. **38**(7): p. 529-34.
  58. Song, X., et al., *A stepwise approach to control an outbreak and ongoing transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit*. *Am J Infect Control*, 2010. **38**(8): p. 607-11.
  59. Murillo, J.L., M. Cohen, and B. Kreiswirth, *Results of nasal screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus during a neonatal intensive care unit outbreak*. *Am J Perinatol*, 2010. **27**(1): p. 79-81.
  60. Lessa, F.C., et al., *Trends in incidence of late-onset methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in neonatal intensive care units: data from the National Nosocomial Infections Surveillance System, 1995-2004*. *Pediatr Infect Dis J*, 2009. **28**(7): p. 577-81.
  61. Zervou, F.N., et al., *MRSA colonization and risk of infection in the neonatal and pediatric ICU: a meta-analysis*. *Pediatrics*, 2014. **133**(4): p. e1015-23.
  62. Sandri, A.M., et al., *Reduction in incidence of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection in an intensive care unit: role of treatment with mupirocin ointment and chlorhexidine baths for nasal carriers of MRSA*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006. **27**(2): p. 185-7.
  63. Hebert, C. and A. Robicsek, *Decolonization therapy in infection control*. *Curr Opin Infect Dis*, 2010. **23**(4): p. 340-5.
  64. Bode, L.G., et al., *Preventing surgical-site infections in nasal carriers of Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(1): p. 9-17.
  65. Simor, A.E. and N. Daneman, *Staphylococcus aureus decolonization as a prevention strategy*. *Infect Dis Clin North Am*, 2009. **23**(1): p. 133-51.

66. Gerber, S.I., et al., *Management of outbreaks of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in the neonatal intensive care unit: a consensus statement*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2006. **27**(2): p. 139-45.
67. Merrer, J., et al., *"Colonization pressure" and risk of acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a medical intensive care unit*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2000. **21**(11): p. 718-23.
68. Ajao, A.O., et al., *Systematic review of measurement and adjustment for colonization pressure in studies of methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant enterococci, and clostridium difficile acquisition*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2011. **32**(5): p. 481-9.
69. Nubel, U., et al., *MRSA transmission on a neonatal intensive care unit: epidemiological and genome-based phylogenetic analyses*. PLoS One, 2013. **8**(1): p. e54898.
70. Batra, R., et al., *Efficacy and limitation of a chlorhexidine-based decolonization strategy in preventing transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an intensive care unit*. Clin Infect Dis, 2010. **50**(2): p. 210-7.
71. Ammerlaan, H.S., et al., *Eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage: a systematic review*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(7): p. 922-30.
72. Francis, S.T., et al., *Detection of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) colonization in newborn infants using real-time polymerase chain reaction (PCR)*. Acta Paediatr, 2010. **99**(11): p. 1691-4.
73. Regev-Yochay, G., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in neonatal intensive care unit*. Emerg Infect Dis, 2005. **11**(3): p. 453-6.
74. Morel, A.S., et al., *Nosocomial transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from a mother to her preterm quadruplet infants*. Am J Infect Control, 2002. **30**(3): p. 170-3.
75. Milstone, A.M., et al., *Identification and eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in the neonatal intensive care unit: results of a national survey*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010. **31**(7): p. 766-8.
76. Haertel, C., et al., *Nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen - Umsetzung der KRINKO-Empfehlungen im Deutschen Frühgeborenenetzwerk*. Monatsschr Kinderheilkd, 2013. **161**(1): p. 27-33.
77. Brochhausen, C., *Kinder in klinischen Studien - Grenzen medizinischer Machbarkeit* 2005, Münster: LIT Verlag.

78. Ward, R.M. and S.E. Kern, *Clinical trials in neonates: a therapeutic imperative*. Clin Pharmacol Ther, 2009. **86**(6): p. 585-7.
79. Shirkey, H., *Therapeutic orphans*. J Pediatr, 1968. **72**(1): p. 119-20.
80. Dotta, A., A. Braguglia, and G. Salvatori, *Pharmacological research in neonatology*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011. **24 Suppl 1**: p. 44-6.
81. McConeghy, K.W., D.J. Mikolich, and K.L. LaPlante, *Agents for the decolonization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Pharmacotherapy, 2009. **29**(3): p. 263-80.
82. Simor, A.E., *Staphylococcal decolonisation: an effective strategy for prevention of infection?* Lancet Infect Dis, 2011. **11**(12): p. 952-62.
83. GlaxoSmithKline, *Fachinformation Turixin 2% Nasensalbe*, 2008.
84. Braun, *Gebrauchsanweisung: MDRO (MRE)-Dekolonisation mit Prontoderm® Lösung, Foam, Gels und ProntOral®*, 2009.
85. Beck, A.u.P., *Octenidin zur Anwendung bei Frühgeborenen.*, in *schülke pluspunkt Antisepsis und Desinfektion 2011*, Schülke & Mayr GmbH: Norderstedt. p. 6.
86. Bührer, C., et al., *Use of 2% 2-phenoxyethanol and 0.1% octenidine as antiseptic in premature newborn infants of 23-26 weeks gestation*. J Hosp Infect, 2002. **51**(4): p. 305-7.
87. *Jahresbericht 2012 der Klinik für Neonatologie*, 2013, Charité Universitätsmedizin Berlin.
88. *Landeskrankenhausgesetz Berlin*, 2011.
89. Obladen, M., et al., *Neugeborenenintensivmedizin 2006*: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
90. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, *Protokoll: Surveillance nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.500g*, in *NEO-KISS 2009*, Institut für Hygiene und Umweltmedizin: Berlin. p. 19-24.
91. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, *Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen)*, 2011, Robert Koch-Institut: Berlin.
92. World Health Organization Maternal and Newborn Health/Safe Motherhood Unit, *Thermal Protection of the Newborn: a practical guide*, 1997, WHO reference number: WS 420 97TH: Geneva. p. 64.
93. Heinrich, N., et al., *Successful management of an MRSA outbreak in a neonatal intensive care unit*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.
94. Simon, A., et al., *Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) - Übersicht zur Bedeutung, Prävention und Management in der Pädiatrie*. Hygiene + Medizin, 2004. **29**(7): p. 259-275.
95. Kim, Y.H., et al., *Clinical outcomes in methicillin-resistant Staphylococcus aureus-colonized neonates in the neonatal intensive care unit*. Neonatology, 2007. **91**(4): p. 241-7.

96. Popoola, V.O., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus transmission and infections in a neonatal intensive care unit despite active surveillance cultures and decolonization: challenges for infection prevention*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014. **35**(4): p. 412-8.
97. Milstone, A.M., et al., *Role of decolonization in a comprehensive strategy to reduce methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in the neonatal intensive care unit: an observational cohort study*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010. **31**(5): p. 558-60.
98. Delaney, H.M., E. Wang, and M. Melish, *Comprehensive strategy including prophylactic mupirocin to reduce Staphylococcus aureus colonization and infection in high-risk neonates*. J Perinatol, 2013. **33**(4): p. 313-8.
99. Patel, J.B., R.J. Gorwitz, and J.A. Jernigan, *Mupirocin resistance*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(6): p. 935-41.
100. Quach, C., et al., *Chlorhexidine bathing in a tertiary care neonatal intensive care unit: impact on central line-associated bloodstream infections*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014. **35**(2): p. 158-63.
101. Nambiar, S., L.A. Herwaldt, and N. Singh, *Outbreak of invasive disease caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus in neonates and prevalence in the neonatal intensive care unit*. Pediatr Crit Care Med, 2003. **4**(2): p. 220-6.
102. Andersen, B.M., et al., *Spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive unit associated with understaffing, overcrowding and mixing of patients*. J Hosp Infect, 2002. **50**(1): p. 18-24.
103. Back, N.A., et al., *Control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive-care unit: use of intensive microbiologic surveillance and mupirocin*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1996. **17**(4): p. 227-31.
104. Lee, A.S., et al., *Impact of combined low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance on persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage after decolonization therapy: a case-control study*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(12): p. 1422-30.
105. Geva, A., et al., *Spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a large tertiary NICU: network analysis*. Pediatrics, 2011. **128**(5): p. e1173-80.
106. Sankar, M.J. and V.K. Paul, *Efficacy and safety of whole body skin cleansing with chlorhexidine in neonates--a systemic review*. Pediatr Infect Dis J, 2013. **32**(6): p. e227-34.
107. Ringer, S., *Core Concepts: Thermoregulation in the Newborn, Part II: Aberrant Body Temperature*. Neoreviews, 2013. **14**(5): p. e221-e226.

108. Ringer, S., *Core Concepts: Thermoregulation in the Newborn Part I: Basic Mechanisms*. Neoreviews, 2013. **14**(4): p. e161-e167.
109. Sax, H., et al., *Control of a cluster of community-associated, methicillin-resistant Staphylococcus aureus in neonatology*. J Hosp Infect, 2006. **63**(1): p. 93-100.
110. McAdams, R.M., et al., *Spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA300 in a neonatal intensive care unit*. Pediatr Int, 2008. **50**(6): p. 810-5.
111. Lepelletier, D., et al., *[Methicillin-resistant Staphylococcus aureus outbreak in a neonatal intensive care unit: impact of infection control measures]*. Med Mal Infect, 2008. **38 Suppl 2**: p. S100-2.
112. Mean, M., et al., *A neonatal specialist with recurrent methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) carriage implicated in the transmission of MRSA to newborns*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007. **28**(5): p. 625-8.
113. Bertin, M.L., et al., *Outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization and infection in a neonatal intensive care unit epidemiologically linked to a healthcare worker with chronic otitis*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2006. **27**(6): p. 581-5.
114. Tan, K.W., L. Tay, and S.H. Lim, *An outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit in Singapore: a 20-month study of clinical characteristics and control*. Singapore Med J, 1994. **35**(3): p. 277-82.
115. Liu, C.C., et al., *Investigation and elimination of epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit*. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi, 1993. **34**(4): p. 285-93.
116. Moore, E.P. and E.W. Williams, *A maternity hospital outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect, 1991. **19**(1): p. 5-16.
117. Davies, E.A., et al., *An outbreak of infection with a methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a special care baby unit: value of topical mupirocin and of traditional methods of infection control*. J Hosp Infect, 1987. **10**(2): p. 120-8.
118. Parks, Y.A., et al., *Methicillin resistant Staphylococcus aureus in milk*. Arch Dis Child, 1987. **62**(1): p. 82-4.
119. Richardson, J.F., et al., *Beta-lactamase-negative, methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a newborn nursery: report of an outbreak and laboratory investigations*. J Hosp Infect, 1990. **16**(2): p. 109-21.
120. Höger, P.H., *Topische Antibiotika und Antiseptika Agentien, Spektren, Nebenwirkungen: Eine Übersicht*. Der Hautarzt, 1998. **49**(4): p. 331-331.

121. Wischnewski, N. and M. Mielke, *Übersicht über aktuelle Eradikationsstrategien bei Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) aus verschiedenen Ländern*. Hygiene + Medizin, 2007. **32**(10): p. 389-394.
122. Koburger, T., et al., *Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate*. J Antimicrob Chemother, 2010. **65**(8): p. 1712-9.
123. Krishna, B.V. and A.P. Gibb, *Use of octenidine dihydrochloride in methicillin-resistant Staphylococcus aureus decolonisation regimens: a literature review*. J Hosp Infect, 2010. **74**(3): p. 199-203.
124. Kramer, A., et al., *Toxikologische Bewertung für Händedesinfektion relevanter mikrobieller Wirkstoffe*, in *Hände-Hygiene im Gesundheitswesen*, G. Kampf, Editor 2009, Springer: Berlin. p. 106-160.
125. Da Cunha, M.L., et al., *Effect of the first bath with chlorhexidine on skin colonization with Staphylococcus aureus in normal healthy term newborns*. Scand J Infect Dis, 2008. **40**(8): p. 615-20.
126. Tamma, P.D., S.W. Aucott, and A.M. Milstone, *Chlorhexidine use in the neonatal intensive care unit: results from a national survey*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010. **31**(8): p. 846-9.
127. Mannan, K., et al., *Mistaken identity of skin cleansing solution leading to extensive chemical burns in an extremely preterm infant*. Acta Paediatr, 2007. **96**(10): p. 1536-7.
128. Reynolds, P.R., S. Banerjee, and J.H. Meek, *Alcohol burns in extremely low birthweight infants: still occurring*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005. **90**(1): p. F10.
129. Lashkari, H.P., P. Chow, and S. Godambe, *Aqueous 2% chlorhexidine-induced chemical burns in an extremely premature infant*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2012. **97**(1): p. F64.
130. Chapman, A.K., S.W. Aucott, and A.M. Milstone, *Safety of chlorhexidine gluconate used for skin antisepsis in the preterm infant*. J Perinatol, 2012. **32**(1): p. 4-9.
131. Morton, W.E., *Occupational phenoxyethanol neurotoxicity: a report of three cases*. J Occup Med, 1990. **32**(1): p. 42-5.
132. Hubner, N.O., J. Siebert, and A. Kramer, *Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds*. Skin Pharmacol Physiol, 2010. **23**(5): p. 244-58.
133. Stahl, J., et al., *The effect of a combination of 0.1% octenidine dihydrochloride and 2% 2-phenoxyethanol (octenisept) on wound healing in pigs in vivo and its in vitro percutaneous permeation through intact and barrier disrupted porcine skin*. Int Wound J, 2010. **7**(1): p. 62-9.



## Abkürzungsverzeichnis:

bzw.	beziehungsweise
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
ELBW	Extremely Low Birthweight
EN	Erstnachweis
HFO	High Frequency Oscillation
IPPV	Intermittent Positive Pressure Ventilation
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KKH	Krankenhaus
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut
mind.	mindestens
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MSSA	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
NAK	Nabelarterienkatheter
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
NVK	Nabelvenenkatheter
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OP	Operation
PVK	Peripherer Venenkatheter
SIMV	Synchronisierte intermittierende mandatorische Ventilation
SpO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
USA	United States of America
u.a.	unter anderem
u.v.m.	und vieles mehr
VLBW	Very Low Birthweight
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
ZVK	Zentraler Venenkatheter

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Isa Amelie Krause, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „MRSA-Sanierung bei Früh- und Neugeborenen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 9. Dezember 2014

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **CDC-Definitionen der aufgetretenen MRSA-Infektionsarten**

### **Postoperative Wundinfektionen**

#### ***A 1 Postoperative oberflächliche Wundinfektion***

Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, die nur Haut oder subkutanes Gewebe mit einbezieht,

und

eines der folgenden Kriterien trifft zu:

1. Eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision.
2. Kultureller Nachweis von Erregern aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebe von der oberflächlichen Inzision.
3. Eines der folgenden Anzeichen: Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit, lokalisierte Schwellung, Rötung oder Überwärmung, und Chirurg öffnet die oberflächliche Inzision bewusst. Dieses Kriterium gilt jedoch nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur von der oberflächlichen Inzision.
4. Diagnose des behandelnden Arztes.

### **Primäre Sepsis**

#### ***B 1 Durch Labor bestätigte primäre Sepsis bei Patienten $\leq 1$ Jahr Lebensalter***

muss einem der folgenden Kriterien entsprechen:

Patient hat eines der folgenden Anzeichen oder Symptome:

Fieber ( $> 38$  °C, rektal), Hypothermie ( $< 36$  °C, rektal), Apnoe oder Bradykardie und Zeichen, Symptome und mikrobiologische Befunde sind nicht zu Infektion an anderer Stelle assoziiert und

gewöhnlicher Hautkeim wurde aus mindestens zwei, aus separaten Blutabnahmen beim Pflücken, Blutkulturen isoliert.

### **Harnwegsinfektionen**

#### ***D 2 Asymptomatische Bakteriurie mit sekundärer Sepsis bei Patienten $\leq 1$ Jahr Lebensalter***

muss dem folgenden Kriterium entsprechen:

Patient  $\leq 1$  Jahr Lebensalter mit oder ohne transurethralen Harnwegkatheter ohne Symptome:

- ▶ kein Fieber ( $> 38$  °C, rektal), oder Fieber anderer Ursache
- ▶ keine Hypothermie ( $< 36$  °C, rektal)
- ▶ keine Apnoe

- ▶ keine Bradykardie
- ▶ keine Dysurie
- ▶ keine Lethargie
- ▶ kein Erbrechen

und

eine Urinkultur mit  $\geq 105$  Kolonien/ml Urin mit maximal 2 Arten von Uropathogenen

und

Nachweis mind. eines der in der Urinkultur nachgewiesenen Uropathogene in einer Blutkultur.

## Definition der aufgetretenen MRSA-Infektion nach NEO-KISS

### Mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit Erregernachweis (aber kein KNS\*)

<b>Erreger aus Blut oder Liquor isoliert, der kein KNS* ist (Erreger darf mit Infektion an anderer Stelle nicht verwandt sein)</b>	
<b>UND zwei der folgenden Kriterien</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber (<math>&gt; 38^{\circ}\text{C}</math>) oder Temperaturinstabilität (häufiges Nachstellen des Inkubators oder Hypothermie (<math>&lt; 36,5^{\circ}\text{C}</math>))</li> <li>• Tachykardie (<math>&gt;200/\text{min}</math>) oder neu/vermehrte Bradykardien (<math>&lt;80/\text{min}</math>)</li> <li>• Rekapillarierungszeit (RKZ) <math>&gt;2\text{s}</math></li> <li>• Neu oder vermehrte Apnoe(en) (<math>&gt;20\text{s}</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• unerklärte metabolische Azidose (<math>\text{BE} &lt; -10\text{mval/l}</math>)</li> <li>• neu aufgetretene Hyperglykämie (<math>&gt; 140\text{mg/dl}</math>)</li> <li>• anderes Sepsiszeichen (Hautkolorit (nur wenn RKZ nicht verwendet), laborchemische Zeichen (CRP, Interleukin**), erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie)</li> </ul>

#### Hinweise für Sepsis Definitionen

\* Koagulase negative Staphylokokken

\*\* Interleukin kann als Parameter gewertet werden, wenn die laboreigenen Angaben eines pathologischen Wertes erfüllt sind, gewertet werden Interleukin 6-8