

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

DISSERTATION

*Nosokomiale Infektionen – Quellen, Transmissionswege und
Gegenmaßnahmen nach Analyse von Ausbruchsuntersuchungen:
Zur Effektivität von Personalscreening bei nosokomialen Ausbrüchen mit
gramnegativen Erregern*

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nikos Konstantin Ulrich
aus Berlin

Datum der Promotion: 18.09.2020

Vorwort

Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Ulrich N, Gastmeier P, Vonberg RP. Effectiveness of healthcare worker screening in hospital outbreaks with gram-negative pathogens: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7 36. doi:10.1186/s13756-018-0330-4. PMID: 29556377; PMCID: PMC5845297.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Zusammenfassung	1
Abstract	2
Einführung	4
Nosokomiale Infektionen	4
Häufigkeit nosokomialer Ausbrüche.....	7
Bedeutung nosokomialer Ausbrüche für Krankenhäuser	12
Rolle von Trägern unter dem Personal als Ursache von Ausbrüchen.....	14
Zielstellung	15
Methoden	17
Outbreak Datenbank	17
Datenerhebung	18
Ein-und Ausschlußkriterien	19
Datenextraktion	20
Ergebnisse	21
Rektal besiedelte Mitarbeiter	26
Personal als Erregerquelle durch andere Untersuchungen identifiziert	28
Diskussion	35
Fachrichtungen	38
Screeningmethoden	39
Limitationen	41
Schlussfolgerung	42
Literaturverzeichnis	43
Eidesstattliche Versicherung	55
Lebenslauf	57
Publikationsliste	58
Danksagung	59

Abkürzungsverzeichnis

RKI	Robert-Koch Institut
HCW	healthcare worker
ECDC	European Centers for Disease Control and Prevention
EEA	Europäische Wirtschaftszone
MRSA	Methicillin-resistente Staphylococcus aureus
VRE	Vancomycin resistente Enterokokken
MRGN	multiresistente gramnegative Erreger
DALYS	Disease adjusted life years
WGS	whole genome sequencing
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
SARI	Surveillance der Antibiotika-Anwendung und Resistenzentwicklung auf Intensivstationen
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamasen
PHE	Public Health England
CPE	Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae
MDRO	Multidrug-resistant organisms
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
HPS	Health Protection Scotland
NLM	National Library of Medicine
PFGE	Pulsfeldgelelektrophorese
RPLA	Reverse passive Latexagglutination
ETEC	Enterotoxinbildende <i>E.coli</i>
BZH	Deutsches Beratungszentrum für Hygiene
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hochgerechnete Inzidenz von Patienten mit nosokomialen Infektionen in Deutschland und Europa in Akutkrankenhäusern 2016/17 [2].....	5
Tabelle 2: Übersicht der nosokomialen Ausbrüche nach dem infektionsepidemiologischen Jahrbuch des Robert-Koch Institutes 2012-2017	8
Tabelle 3: An das RKI gemeldete Ausbrüche durch die wichtigsten gramnegativen Erreger im Zeitraum 2012 bis 2017 (nach den infektionsepidemiologischen Jahrbüchern des RKI 2012 bis 2017 zusammengestellt [18–23])	9
Tabelle 4: Anzahl Todesfälle bei nosokomialen Ausbrüchen mit bakteriellen Erregern [18–23]	12
Tabelle 5: Ausbrüche durch gramnegative Erreger nach Erregerspezies in der Outbreak Datenbank	21
Tabelle 6: Übersicht über die eingeschlossenen Artikel mit Erreger, Fachabteilung, Patientenzahl, dem Ergebnis der Typisierung, Angaben zum rektalen Screening und der Lokalisation der Kolonisation/Infektion	24
Tabelle 7: Übersicht über die eingeschlossenen Artikel mit Land, Zeitraum, Infektionsart, Letalität und Risikofaktoren pro Ausbruch	25

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl an publizierten nosokomialen Ausbrüchen seit 2000 pro Jahr nach der Outbreak Datenbank	11
Abbildung 2: Prisma Flow Diagramm des Suchalgorithmus	23

Zusammenfassung

Einleitung Ausbrüche nosokomialer Infektionen haben für Krankenhäuser sehr große Bedeutung. Die Identifikation der Quelle eines Ausbruchs ist ein zentraler Teil einer Ausbruchsuntersuchung. Bei Ausbrüchen durch *Staphylococcus aureus* wird zur Ausbruchsaufklärung unter bestimmten Umständen ein Personalscreening empfohlen. Bei Ausbrüchen durch gramnegative Erreger, insbesondere durch multiresistente gramnegative Erreger, wird durch manche Krankenhaushygieniker und Gesundheitsämter auch immer wieder ein Personalscreening gefordert, obwohl völlig unklar ist, ob ein solches Screening in diesen Fällen sinnvoll ist. In diesem systematischen Review behandeln wir die Frage ob Rektalscreening von medizinischem Personal bei Ausbrüchen mit gramnegativen Erregern durchgeführt werden sollte.

Methoden Es wurde eine systematische Suche der medizinischen Literatur durchgeführt, inklusive der Outbreak Datenbank, Pubmed und der Durchsichtung von Referenzlisten. Die Outbreak Datenbank ist die aktuell größte dem Autor bekannte Sammlung nosokomialer Ausbrüche. Ausbrüche wurden in die Untersuchung eingeschlossen, wenn medizinisches Personal die Erregerquelle war, es eine systematische Erfassung der Infektionsquellen gab und der Erreger *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, oder *Acinetobacter baumannii* war.

Ergebnis Diese Kriterien trafen auf 25 von insgesamt 1196 (2,1%) (*E.coli*: 80, *Klebsiella* spp.: 318, *Enterobacter* spp.: 121, *Serratia* spp.: 175, *P.aeruginosa*: 255, oder *A.baumannii*: 247) Ausbrüche durch die o.g. gramnegativen Erreger zu. Von diesen 25 Artikeln lag bei 14 eine permanente Kolonisation vor. Entsprechend der durchgeführten Typisierungsuntersuchung, stimmte in 10 der 14 Artikel der Ausbruchserreger und der bei dem Personal abgestrichene Erreger überein. In nur 10 der 1196 durchsuchten Artikel (0,84%) lag eine permanente Kolonisation des Ausbruchserregers bei einem Mitglied des Personals vor. Der Erreger konnte durch ein Rektalscreening in nur 2 der 10 Ausbrüche mit den untersuchten Erregern erfasst werden. Stattdessen dienten die Hände des medizinischen Personals in 7 der 10 untersuchten Artikel als Reservoir für einen

Ausbruchserreger, dies insbesondere, wenn beim betroffenen Personal Onychomykosen, künstliche Fingernägel oder nicht abzunehmende Ringe vorhanden waren. Ein rektales Screening wurde in drei der zehn Ausbrüche durchgeführt und führte in 2 von 1196 Artikeln (0,17%) zur Erkennung des Erregers, während das Screening der Hände in 7 von 1196 Artikeln (0,59%) zielführend war.

Schlußfolgerung Aufgrund der Seltenheit einer rektalen Kolonisierung mit dem Ausbruchsstamm, sowie sehr schwacher Evidenz empfehlen wir das Rektalscreening bei Ausbrüchen mit gramnegativen Erregern nicht. Abgesehen von einer Verstärkung der Händehygiene, kann es hilfreich sein die Hände des medizinischen Personals zu untersuchen, um mögliche nicht-physiologische Zustände (Schmuck, künstliche Fingernägel) oder pathologische Zustände der Hände zu erkennen. Diese Methode stellt sich als kostengünstig, schnell durchführbar und effektiv dar.

Abstract

Introduction Nosocomial outbreaks are significant occurrences for hospitals. Identifying an outbreak's source is the most crucial aspect of any outbreak investigation. With *Staphylococcus aureus* outbreaks, screening of health care workers (HCWs) is under certain circumstances recommended. In outbreaks of gramnegative pathogens, especially if they are multiresistant, some hospital hygienists and health departments demand HCW screening. However, it is not clear if personnel screening is useful. In this review, we address the frequently discussed question of whether (rectal) screening of HCW should be carried out when dealing with outbreaks caused by gramnegative bacteria.

Methods We conducted a systematic review of medical literature, including the outbreak-database, Pubmed and reference lists of relevant articles. The Outbreak database is currently the largest database of nosocomial outbreaks known to the author. Outbreaks got included if a HCW was the source of an outbreak, if there was a systematic

registration of the source of the outbreak and the causative pathogen was an *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, or *Acinetobacter baumannii*

Results These criteria have been met by 25 of 1196 (2.1%) articles (*E.coli*: 80, *Klebsiella* spp.: 318, *Enterobacter* spp.: 121, *Serratia* spp.: 175, *P.aeruginosa*: 255, oder *A.baumannii*: 247) with the above mentioned gramnegative pathogens. Of those 25 articles personnel showed a permanent colonisation in 14 articles. In 10 of those 14 articles the HCW's pathogen and the identified outbreak's pathogen matched in typing results. In only 10 of 1196 analysed articles (0.84%) a permanent colonisation in HCWs was present. The pathogen could only be found through rectal screening in 2 of 10 analysed articles. Instead in 7 of 10 included articles hands of HCW were the reservoir for the pathogen, particularly if the hands showed an onychomycosis, artificial fingernails or rings. Rectal screening was performed in 3 of 10 articles and lead to the desired result in 2 of 1196 articles (0.17%). In contrast screening HCWs hands was expedient in 7 of 1196 articles (0.59%).

Conclusion Due to the rareness of rectal colonisation of staff with the outbreak strains and weak evidence of its usefulness we do not recommend rectal screening in outbreak situations with gramnegative pathogens. Apart from enforcing an increase in hand hygiene, it can be useful to examine the hands of HCWs for non-physiological conditions (jewellery, artificial fingernails and pathologies). This approach constitutes a cheap, quick to perform, and effective measure.

Einführung

Nosokomiale Infektionen

Nosokomiale Infektionen führen zu erheblicher zusätzlicher Morbidität und Letalität für die Patienten und zu gravierenden zusätzlichen Kosten für das Gesundheitswesen. Aus diesem Grund hat dieses Thema inzwischen auch große öffentliche Aufmerksamkeit erlangt.

Nosokomiale Infektionen werden rein epidemiologisch definiert, weil man den ursächlichen Zusammenhang zur Krankenhausbehandlung nur teilweise nachweisen kann. Eine Infektion gilt danach als nosokomial, wenn „der Infektionstag (= Tag mit dem ersten Symptom) frühestens der Tag 3 des Krankenhausaufenthaltes ist.“ [1].

Inzwischen existiert eine gute Übersicht über die Anzahl der jährlich auftretenden nosokomialen Infektionen in Deutschland und in Europa, denn die oberste europäische Gesundheitsbehörde, die European Centers for Disease Control and Prevention (ECDC, die europäische Behörde für die Epidemiologie und das Management bei Infektionskrankheiten) von allen EU-Ländern fordert, Punktprävalenzstudien nach einem einheitlichen, durch das ECDC vorgegebenen Protokoll zum Auftreten von nosokomialen Infektionen in regelmäßigen Abständen durchzuführen.

Ende 2018 wurden die Ergebnisse der Punktprävalenzstudie des ECDC publiziert, die in den Jahren 2016/17 durchgeführt wurde. Daten von 310 755 Patienten aus 1209 Krankenhäusern aus 28 Ländern wurden eingeschlossen. Die Punktprävalenz betrug 6,5% mit einem 95% Konfidenzintervall von 5,4% bis 7,8%. An einem beliebigen Tag hatten somit 98.166 Patienten eine nosokomiale Infektion in Europa. Die häufigsten nosokomialen Infektionen in Akutkrankenhäusern waren Pneumonien (21,4%), Harnwegsinfektionen (18,9%), postoperative Wundinfektionen (18,3%) und Blutstrominfektionen (10,8%) [2]. Das ECDC hat auf Basis der Prävalenzdaten auch eine Schätzung zur Inzidenz vorgenommen. Tabelle 1 zeigt die jährlich zu erwartenden Patienten mit nosokomialen Infektionen in Europa und in Deutschland auf der Basis der europäischen Prävalenzstudie.

Tabelle 1: Hochgerechnete Inzidenz von Patienten mit nosokomialen Infektionen in Deutschland und Europa in Akutkrankenhäusern 2016/17 [2]

Parameter	Deutschland	Europa
Patienten mit nosokomialer Infektion an einem beliebigen Tag	14 452	98 166
Krankenhausentlassungen pro Jahr	19,5 Mio	89,7 Mio
Patienten mit mindestens einer nosokomialen Infektion pro Jahr (KI95%)	604 495 (373.766- 938.383)	3,3 Mio (2,2-4,8 Mio)
Inzidenz nosokomialer Infektionen (%)	3,1	3,7

Cassini et al. [3] schätzten auf der Basis einer vorhergehenden Studie die Anzahl nosokomialer Fälle pro Jahr auf 2,5 Millionen in der europäischen Union (EU) und in der europäischen Wirtschaftszone (EEA) und die Anzahl an Todesfällen aufgrund nosokomialer Infektionen auf 90.000 Fälle pro Jahr. In Deutschland geht man von ca. 10 000 bis 15 000 Todesfällen aufgrund von nosokomialen Infektionen aus [4].

Die Prävalenz der nosokomialen Infektionen ist in Deutschland seit mehr als 20 Jahren relativ konstant. In der ersten nationalen Prävalenzstudie, die 1994 in 72 repräsentativ ausgewählten Krankenhäusern durchgeführt wurde, betrug die Prävalenz der während des aktuellen Krankenhausaufenthaltes erworbenen nosokomialen Infektionen 3,5% [5]. In der aktuellen nationalen Prävalenzstudie, die 22 Jahre später durchgeführt wurde, lag sie in den repräsentativ ausgewählten Krankenhäusern bei 3,6% [6].

Allerdings hat sich das Vorkommen von multiresistenten Bakterien als Erreger der nosokomialen Infektionen im selben Zeitraum stark verändert. Während diese multiresistenten Erreger 1994 noch keine Rolle spielten, wird inzwischen ein beträchtlicher Anteil der nosokomialen Infektionen durch Erreger wie MRSA (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*), VRE (Vancomycin resistente Enterokokken), MRGN (multiresistente gramnegative Erreger) sowie weitere multiresistente Erreger hervorgerufen.

Bisher gibt es wenige Zahlen zur „Last“ durch multiresistente Erreger in Deutschland und Europa. Die Kollegen des ECDC haben die Daten der Punkt-Prävalenz-Studie 2011/12 genutzt, um eine grobe Abschätzung dazu vorzunehmen [7]. Im Ergebnis wurde hochgerechnet, dass pro Jahr 671 689 Infektionen mit multiresistenten Erregern in Europa auftreten (95% Konfidenzintervall von 583 148 - 763 966 Infektionen), von denen 63,5% (= 426 277 von 671 689 Infektionen) nosokomial waren. Diese Infektionen führten zu 33 110 Todesfällen (Konfidenzintervall von 28 480 - 38 430) und 874 541 DALYS (Disease adjusted life years) (Konfidenzintervall 768 837 - 989 068). Die Last ist seit 2007 angestiegen und war am höchsten in Italien, Griechenland, Rumänien und Portugal. Am geringsten war sie – wie zu erwarten – in den skandinavischen Ländern und den Niederlanden, danach folgt Deutschland. Für Deutschland wurde hochgerechnet, dass ca. 54 509 Fälle von Infektionen durch multiresistente Erreger auftreten. Außerdem wird geschätzt, dass 2363 Patienten an einer Infektion durch multiresistente Erreger pro Jahr versterben.

Die meisten nosokomialen Infektionen sind endogener Natur. Die Infektionen werden in diesen Fällen durch die körpereigene Flora des Patienten hervorgerufen (unser Mikrobiom). Bekanntermaßen ist jeder erwachsene Mensch mit ca. 100 Billionen Bakterien besiedelt, die überwiegend im Gastrointestinaltrakt zu finden sind, aber auch auf der Haut und den Schleimhäuten vorkommen [8]. Diese Bakterien können zu nosokomialen Infektionen führen, wenn sie in normalerweise keimarme Körperbereiche gelangen, wie die Blutbahn, die Alveolen oder die Harnblase. Durch zunehmende invasive medizinische Maßnahmen wie Gefäß- oder Harnwegskatheter oder Intubation wird dieser Infektionsweg unterstützt.

Ein kleinerer Teil der nosokomialen Infektion sind exogener Natur, das bedeutet, dass der Erreger von anderen Patienten oder aus der Umwelt auf den Patienten übertragen wurde. Der Anteil der exogen bedingten Infektionen hat in den letzten Jahrzehnten abgenommen, weil die Aufbereitungsbedingungen für Medizinprodukte sich stark verbessert haben bzw. inzwischen überwiegend Einmalprodukte für die Behandlung der Patienten eingesetzt werden. Gleichzeitig hat sich die Qualität der Händehygiene deutlich verbessert, was sich zum Beispiel an der Verdopplung des Händedesinfektionsmittelverbrauchs in deutschen Krankenhäusern in den letzten 10 Jahren nachweisen lässt [9]. Dadurch kommt es seltener zu Erregerübertragungen.

Wahrscheinlich beträgt der Anteil der exogenen nosokomialen Infektionen in den meisten Krankenhäusern inzwischen nur noch ca. 10% oder weniger. Während früher die Typisierungsmethoden zum Nachweis von Übertragungsereignissen noch nicht so diskriminierend waren [10], kann man heute durch den Einsatz von WGS (Whole genome sequencing) zeigen, dass nosokomiale Infektionserreger bei guten hygienischen Bedingungen in den Krankenhäusern eher selten übertragen werden [11,12].

Die meisten nosokomialen Infektionen treten im Rahmen des endemischen Niveaus auf. Unter Umständen kann es auch zu einem Ausbruch von nosokomialen Infektionen kommen (Epidemie), diese Infektionen sind in der Regel exogener Natur. Dabei können die Erreger von einer gemeinsamen Quelle ausgehen (z.B. kontaminierte Infusionslösungen) oder aber sukzessive von einem Patienten zum Anderen weitergegeben werden (z.B. bei den meisten Norovirus-Ausbrüchen).

Häufigkeit nosokomialer Ausbrüche

Im wissenschaftlichen Sinne spricht man von einem Ausbruch, wenn ein Anstieg der Infektionshäufigkeit über das zu erwartende Maß hinaus vorliegt. Ein örtlicher und zeitlicher Zusammenhang muss dabei gegeben sein [13].

Es gibt wenig systematisch erhobene Daten zum Anteil der Ausbruchs-assoziierten Infektionen an allen nosokomialen Infektionen und diese Studien sind schon mehr als 30 Jahre alt. Wenzel et al. haben über einen Zeitraum von fünf Jahren nosokomiale Ausbrüche am Universitätsklinikum Virginia in den USA untersucht und kamen auf 11 Ausbrüche innerhalb dieses Zeitraums. Dies entspricht 0,2 % aller neu aufgenommenen Patienten [14]. Haley et al. haben die Anzahl an nosokomialen Ausbrüchen innerhalb eines Jahres anhand von 7 kommunalen Krankenhäusern untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass im Durchschnitt ein Ausbruch auf 12.000 Entlassungen kommt, bzw. mind. ein Ausbruch pro Jahr [15].

Wegen der großen Bedeutung von nosokomialen Ausbrüchen und der Notwendigkeit schnell darauf zu reagieren, wurde im Infektionsschutzgesetz 2011 eine Meldepflicht für Ausbrüche festgelegt. Um in diesem Sinne eine einheitliche Definition bereitzustellen, wurde für das Gesetz die Definition eines Ausbruchs verändert. Sie lautet:

„Von einem nosokomialen Ausbruchsgeschehen im Sinne des Infektionsschutzgesetzes spricht man, wenn bei zwei oder mehr Personen nosokomiale Infektionen (im zeitlichen

Zusammenhang mit einer stationären oder einer ambulanten medizinischen Maßnahme), bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird, auftreten.“ [16].

Seit dem Jahr 2011 werden die entsprechend der Meldepflicht erhobenen nosokomialen Ausbrüche zentral am RKI (Robert-Koch Institut) registriert [17]. Die Mehrheit der nosokomial gemeldeten Ausbrüche sind viraler Natur. Vor allem Noroviren, Influenzaviren und Rotaviren führen zu viral bedingten Ausbrüchen. Ca 10% der Ausbrüche sind durch Bakterien bedingt. Ein aktuelles Bild erlaubt das infektionsepidemiologische Jahrbuch für das Jahr 2017 [18]. Hier zeigen sich insgesamt 1631 Ausbrüche, wobei 1426 virale, nosokomiale Ausbrüche verzeichnet wurden. Im Gegensatz hierzu wurden 69 bakterielle nosokomiale Ausbrüche gemeldet. Von diesen 69 bakteriellen Ausbrüchen, wurden maximal 26 (*Acinetobacter* spp.: 7, *Klebsiella* spp.: 8, *Pseudomonas* spp.: 6, *Serratia* spp.: 3, *Enterobacter* spp.: 1, *Escherichia coli*: 1) durch die untersuchten Erreger hervorgerufen. Hinsichtlich der Fallzahlen bedeutet es, dass 124 Fälle (*Acinetobacter* spp.: 41, *Klebsiella* spp.: 41, *Pseudomonas* spp.: 21, *Serratia* spp.: 17, *Enterobacter* spp.: 2, *Escherichia coli*: 2) von insgesamt 476 Fällen durch diese Erreger hervorgerufen wurden. Bei 1504 Ausbrüchen, bei denen der Erreger bekannt ist, wurden 95 % durch virale Erreger und 5 % durch bakterielle Erreger hervorgerufen. Es kam zu insgesamt 98 Todesfällen im Zusammenhang mit den gemeldeten Ausbrüchen, davon waren 67 % auf virale Erreger und 31 % auf bakterielle Erreger zurückzuführen. Bezeichnend ist, dass von den insgesamt 30 Todesfällen durch bakterielle nosokomiale Erreger, 25 durch die o.g. Erreger hervorgerufen wurden [18]. Tabelle 2 ist eine Übersicht über die Anzahl an Ausbrüchen nach Erreger und Jahr.

Tabelle 2: Übersicht der nosokomialen Ausbrüche nach dem infektionsepidemiologischen Jahrbuch des Robert-Koch Institutes 2012-2017

Jahr	Ausbrüche gesamt	virale Ausbrüche	bakterielle Ausbrüche	Parasiten	Pilze	mehrere Erreger	Erreger unbekannt
2012	617	442	134	1	1	-	39
2013	781	583	151	2	1	-	44
2014	1197	976	165	4	1	-	51
2015	1641	1368	143	5	1	1	123
2016	1568	1300	141	3	-	-	124
2017	1631	1426	69	9	-	-	127

Zum Vergleich wurden im Register des RKI für das Jahr 2012 617 nosokomiale Ausbrüche registriert, wovon 71 % viral bedingt waren, 21 % bakteriell und < 1 % fungal oder parasitär. Es waren 8768 Patienten von den Ausbrüchen betroffen und es kam zu 71 Todesfällen, wovon 56 auf bakterielle Erreger zurückzuführen waren [19].

Jährlich publiziert das RKI eine Übersicht über die bakteriell bedingten Ausbrüche durch gramnegative Erreger. Tabelle 3 stellt die entsprechenden Daten für die Jahre seit Einführung der Meldepflicht an das RKI zusammen.

Tabelle 3: An das RKI gemeldete Ausbrüche durch die wichtigsten gramnegativen Erreger im Zeitraum 2012 bis 2017 (nach den infektionsepidemiologischen Jahrbüchern des RKI 2012 bis 2017 zusammengestellt [18–23])

Erreger	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Summe
E.coli	8	6	5	6	2	1	28
Klebsiella spp.	22	19	11	14	18	8	92
Enterobacter spp.	4	3	5	5	4	1	22
Pseudomonas spp.	5	6	7	5	9	6	38
Acinetobacter spp.	13	14	6	8	10	7	58
Serratia spp.	7	4	3	5	3	3	25
Summe	59	52	37	43	46	26	263

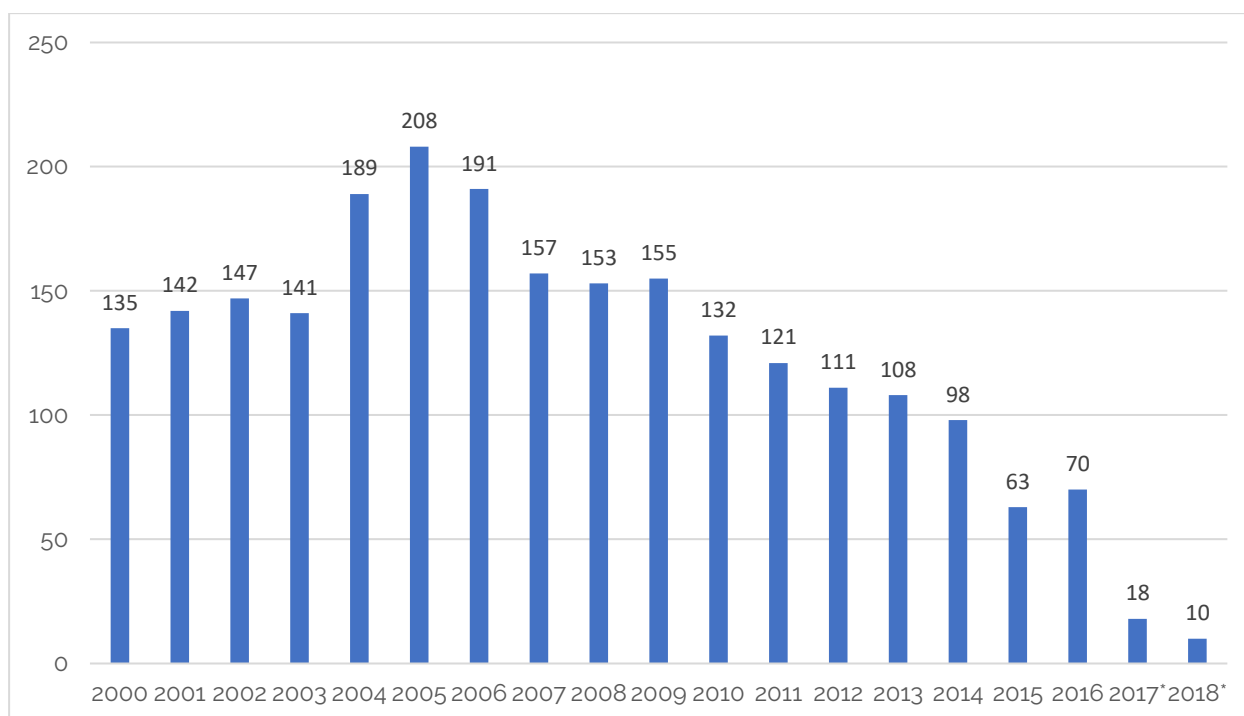
Somit werden im Durchschnitt pro Jahr ca. 44 nosokomiale Ausbrüche durch gramnegative bakterielle Erreger an das RKI gemeldet.

Auffällig ist, dass sich die Anzahl der gemeldeten Ausbrüche durch gramnegative Erreger in den letzten Jahren halbiert hat. Wahrscheinlich existierte nach Einführung der Meldepflicht eine größere Aufmerksamkeit dafür, die inzwischen wieder

verlorengegangen ist. Außerdem zögern viele Krankenhäuser immer noch, nosokomiale Ausbrüche an die Gesundheitsämter zu melden, weil sie im Nachgang an die Meldung öffentliche Aufmerksamkeit in Bezug auf den Ausbruch fürchten.

Für das erhebliche Meldedefizit spricht z.B. eine Untersuchung von Schwab et al. [24]. Die Autoren analysierten für den Zeitraum von 2006 bis 2011 anhand von 228 neonatologischen Intensivstationen, die am Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) teilnehmen, die jährliche Häufigkeit von Ausbrüchen mit den wichtigsten bakteriellen Infektionserregern und kamen auf eine jährliche Anzahl zwischen 26 und 61 Ausbrüchen durch grampositive und gramnegative Erreger allein im Bereich der neonatologischen Intensivtherapie [24].

Ein Teil der nosokomialen Ausbrüche wird publiziert. Dies ist enorm wichtig, weil andere Kollegen aus diesen Ausbrüchen lernen können, zum Beispiel über mögliche Quellen für Ausbrüche bzw. welche Präventionsmaßnahmen sich bewährt haben. Leider publizieren die meisten Autoren in einer Art und Weise, wie ihnen die Darstellung des Ausbruches am geeignetsten erscheint. Vorgaben zur strukturierten und einheitlichen Präsentation der Daten (wie zum Beispiel durch das ORION-Statement empfohlen, [25]) werden nur selten berücksichtigt. Systematische Abfragen zu den Infektionsquellen und Präventionsmaßnahmen bei nosokomialen Ausbrüchen waren deshalb nicht möglich. Um dieses Defizit zu überwinden, wurde vor ca. 20 Jahren die „Outbreak Database“ geschaffen [26]. In diese Datenbank werden verschiedene Informationen von publizierten Ausbrüchen in strukturierter Form eingegeben, so dass systematische Abfragen möglich sind. Inzwischen enthält die Datenbank Informationen zu 3613 nosokomialen Ausbrüchen. Abbildung 1 gibt hierzu die Entwicklung publizierter nosokomialer Ausbrüche seit dem Jahr 2000 in der Outbreak-Datenbank wieder.



* Ausbrüche noch nicht vollständig in die Datenbank eingepflegt

Abbildung 1: Anzahl an publizierten nosokomialen Ausbrüchen seit 2000 pro Jahr nach der Outbreak Datenbank

Auch in Bezug auf die Ausbrüche von nosokomialen Infektionen hat in den letzten Jahren der Anteil der Ausbrüche durch multiresistente Erreger stark zugenommen. Eine Studie von Haller et al. aus dem Jahr 2014 führt 50 % der bakteriellen Ausbrüche in Deutschland auf multiresistente Erreger zurück [17]. Die Resistenzsituation im grampositiven Spektrum ist europaweit relativ stabil geblieben. Es konnte jedoch insbesondere eine Zunahme der Resistenz bei gramnegativen Erregern beobachtet werden [27]. In Deutschland bleibt die Resistenzrate bei grampositiven Erregern ebenfalls auf stabilem Niveau, allerdings ist ein deutlicher Anstieg der Prävalenz von multiresistenten, gramnegativen Erregern zu beobachten [28]. Das Bundesministerium für Gesundheit hat im Jahr 2015 Maßnahmen zur Reduzierung von Antibiotika Resistenzen heraus gegeben, welche in der DART (Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie) gebündelt wurden [27]. Am 01. Mai 2016 ist eine Meldepflicht für Carbapenem-nichtempfindliche *Acinetobacter* spp. eingeführt worden. Eine erste Auswertung für das Jahr 2017 wurde im infektionsepidemiologischen Jahrbuch veröffentlicht. Im Jahr 2017 wurden 636 Fälle von Carbapenem nicht-empfindlichen *Acinetobacter* Infektionen oder Kolonisationen

gemeldet. Bei 222 Fällen hiervon wurde eine Testung auf ein Resistenzgen vorgenommen, wovon bei 199 Fällen (90%) ein Resistenzgen nachgewiesen werden konnte [18].

Im Jahr 2000 wurde das SARI (Surveillance der Antibiotika-Anwendung und Resistenzentwicklung auf Intensivstationen) Projekt initiiert, wobei der Antibiotikagebrauch und die Resistenzlage auf deutschen Intensivstationen beobachtet wird. In den letzten 15 Jahren stieg die Antibiotikaanwendung, insbesondere von Reserve Antibiotika. Analog hierzu ist ein Anstieg der Resistenzen bei gramnegativen Erregern zu beobachten [29]. Auch die Rate an ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamasen) bildenden E.coli ist angestiegen und lag bereits im Jahr 2012 bei 15 % auf Intensivstationen [30].

Bedeutung nosokomialer Ausbrüche für Krankenhäuser

Nosokomiale Ausbrüche in Krankenhäusern haben Konsequenzen auf mehreren Ebenen. Vornehmlich kommt es zu einem Schaden für den Patienten und unter Umständen zu Todesfällen. In Tabelle 4 ist die Anzahl an Todesfällen bei bakteriellen nosokomialen Ausbrüchen pro Jahr dargestellt.

Tabelle 4: Anzahl Todesfälle bei nosokomialen Ausbrüchen mit bakteriellen Erregern [18–23]

Jahr	Anzahl	%
2017	30	31
2016	55	56
2015	76	59
2014	58	73
2013	69	86
2012	56	78

Darüber hinaus erzeugt ein Ausbruch Unruhe innerhalb des Personals und kann bei einzelnen Mitarbeitern zu Angst- und Schuldgefühlen führen [31].

Ein weiterer Faktor für das Krankenhaus sind die entstehenden Kosten eines Ausbruchs. Diese Kosten werden einmal durch die Infektionskontrollmaßnahmen, sowie durch den Ausfall an Kapazitäten bestimmt. Hohe Kosten fallen z.B. beim Isolieren von einzelnen

Patienten durch die entstehenden Mehrkosten an. Einnahmedefizite resultieren durch das gleichzeitige Sperren von Patientenbetten (z.B. das Nachbarbett in Doppelzimmern). Im schlimmsten Fall kommt es zu einer kompletten Schließung einer Station oder Abteilung. Dabei kommt es zu besonders hohen finanziellen Einbußen für das Krankenhaus.

Ferner kann es zu einem Imageschaden des Krankenhauses kommen, insbesondere wenn dabei eine Berichterstattung durch Massenmedien erfolgt [32]. Ein Ausbruch in einem finnischen Krankenhaus aus dem Jahre 2003/2004 verdeutlicht die mit einem Ausbruch verbundenen Kosten [33]. Die Kosten eines 14-monatigen Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) Ausbruchs auf einer chirurgischen und internistischen Station eines finnischen Krankenhauses beliefen sich auf 1 585 870 €. Hierbei waren 266 Patienten MRSA positiv und 797 Patienten waren in Kontakt mit dem Erreger. Die Kosten für das Screening und das Isolieren der Patienten beziffert Kanerva et al. mit 386 062 €. Hiervon sind 70% auf das Screenen und 25 % auf die Isolation verwendet worden. Die Kosten für die Behandlung der MRSA Infektionen beliefen sich auf 16 000 €. Der größte Teil der errechneten Kosten (1 183 808 €) entstand durch den Ausfall der Einnahmen, welche sich durch reduzierte Kapazitäten aufgrund der Isolation von Patienten ergaben. Allein die Kosten für das mikrobiologische Screening beliefen sich insgesamt auf 270 821 €. Otter et al. [34] untersuchen einen Ausbruch von 40 betroffenen Patienten mit Carbapenemase-produzierenden Enterobacteriaceae in West London. Die Kosten dieses Ausbruchs werden auf 1 100 000 € über einen Zeitraum von 10 Monaten geschätzt. Hiervon sind 312 000 € tatsächliche Kosten durch den Ausbruch und 822 000 € Kosten, die durch den Ausfall von Kapazitäten bedingt sind. Ein weiterer Betrag von 153 000 € wurde für das Sanieren des Gebäudes nach dem Ausbruch verwendet. Auch hier ist ersichtlich, dass der größte Teil der Kosten durch den Verlust von Kapazitäten entstand. Der größte Teil der Ausgaben wurde für das Screening (94 000 €) zusammen mit der dazu aufgewendete Zeit des Personals (61 000 €) verwendet.

Die Neonatologie eines Bremer Krankenhauses musste nach dem nicht beherrschten ESBL -Ausbruch 2011/12 gänzlich schließen [35].

Rolle von Trägern unter dem Personal als Ursache von Ausbrüchen

Im Rahmen eines Ausbruchs ist es oft nicht einfach, die Quelle der Infektionserreger zu finden. Deshalb werden zum Beispiel häufig Umgebungsuntersuchungen durchgeführt. Gerade bei Ausbrüchen durch multiresistente Erreger wird deshalb auch immer wieder thematisiert, das Personal der Station oder Abteilung auf die jeweiligen Infektionserreger zu screenen. Bei manchen Erregern und unter bestimmten Umständen ist ein solches Personalscreening durchaus sinnvoll, zum Beispiel wenn das natürliche Habitat des Erregers die Nase ist.

Albrich et al. [31] empfehlen das Screenen von Personal in Ausbruchssituationen mit MRSA, sowie ein Screening bei Aufnahme der Tätigkeit und unter Umständen in regelmäßigen Abständen. Diese Empfehlung steht im Kontrast zu der Arbeit von Vonberg et al. [36], welche in einem systematischen Review 191 nosokomiale MRSA-Ausbrüche untersuchten und fanden, dass in nur 11 Ausbrüchen Personal die Ursache des Ausbruchs war. Unter diesen 11 Ausbrüchen waren in nur drei Ausbrüchen Mitarbeiter asymptomatische Träger des Erregers, so dass ein Nasen-Rachen-Screening auch wirklich sinnvoll gewesen wäre. In den anderen acht Ausbrüchen hatten die Mitarbeiter Infektionen mit MRSA, z.B. Infektionen der Haut oder der Atemwege, die auch ohne ein Screening erfasst werden konnten. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es sinnvoller ist, statt eines generellen MRSA-Screenings aller Mitarbeiter, den Fokus auf Personal mit Zeichen einer Infektion zu legen.

In einem systematischen Review untersuchten Stapleton et al. Ausbrüche durch extended spectrum beta-lactamase (ESBL) produzierenden Enterobacteriaceae auf neonatologischen Intensivstationen. Sie analysierten 75 Artikel bezüglich ihrer Ausbruchsquellen, Letalitätsraten, der Anzahl an kolonisierten und infizierten Neonaten und den eingeleiteten Infektionskontrollmaßnahmen. Die Autoren beschrieben das Screenen von Mitarbeitern als eine der häufigsten Infektionskontrollmaßnahmen, welche in 48 % bzw. 29 der untersuchten Artikel Anwendung fand [37].

Insgesamt ist die Datenlage zum Personal Screening bei gramnegativen Erregern unklar. Diese unklare Datenlage spiegelt sich auch in den nationalen Leitlinien verschiedener Institutionen wider. Die PHE (Public Health England) CPE (carbapenemase-producing Enterobacteriaceae) und irischen MDRO (multidrug-resistant organisms) Leitlinien empfehlen kein Personal Screening. Dies steht im Gegensatz zu den ESCMID (European

Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) und HPS (Health Protection Scotland) CPE Leitlinien, die eine Empfehlung zum Personalscreening bei Ausbrüchen aussprechen [38].

Die steigende Anzahl an nosokomialen Infektionen macht eine effektive Infektionskontrolle immer wichtiger. Die Untersuchung einzelner Berichte nosokomialer Ausbrüche hat nur einen begrenzten Wert, da die Ausbruchssituation, der Erreger, und die Einrichtung stark voneinander abweichen können. Um eine breitere Datenlage zu schaffen, auf deren Grundlage Entscheidungen möglichst sinnvoll getroffen werden können, ist es wichtig eine möglichst große Anzahl an Ausbrüchen zu analysieren. Hierfür sind systematische Reviews von Bedeutung, in denen eine große Datenmenge systematisch aufgearbeitet wird.

Personalscreening kann zu großer Unruhe in einer betroffenen Station oder Abteilung führen, weil selbstverständlich kein Mitarbeiter die Quelle für einen Ausbruch sein möchte. Insbesondere, wenn schwere Krankheitsverläufe aufgetreten sind. Weiterhin haben einmalige rektale Untersuchungen auf multiresistente gramnegative Erreger in der Regel eine geringe Sensitivität [39–41], so dass wiederholte Untersuchungen durchgeführt werden müssen, um relativ sicher einen Carrierstatus ausschließen zu können.

Darüber hinaus haben solche Personalscreening-Untersuchungen einen Organisationsaufwand und führen zu nicht unerheblichen Kosten.

Schließlich kann es sein, dass derselbe Infektionserreger bei den Ausbruchspatienten und bei einem Mitarbeiter gefunden wird (auch nach Bestätigung durch entsprechende Typisierungsuntersuchungen), aber der Mitarbeiter nicht die Quelle des Ausbruchs ist, sondern sich selbst während des Ausbruchsgeschehens infiziert hat und somit falsche Schlussfolgerungen gezogen werden könnten.

Vor Einleiten eines generellen Personalscreenings bei einem Ausbruch durch gramnegative Erreger sollte deshalb eine gute Evidenz existieren, dass diese Maßnahme überhaupt sinnvoll ist

Zielstellung

Das Ziel der Arbeit ist es deshalb, ein systematisches Review unter den publizierten nosokomialen Ausbrüchen durch gramnegative Erreger durchzuführen, um zu ermitteln,

- wie oft Personal mit Hilfe eines Rektalabstrichs als Carrier des Ausbrucherregers identifiziert wurde
- wie häufig im Rahmen anderer Untersuchungen der Ausbrucherregger beim Personal nachgewiesen wurde

Folgende gramnegative Erreger sollten in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* spp.
- *Enterobacter* spp.
- *Serratia* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*

Methoden

Outbreak Datenbank

Basis für das systematische Review war die Outbreak Datenbank (www.outbreak-database.de). Die Outbreak-Datenbank ist die aktuell größte dem Autor bekannte Sammlung von ausschließlich nosokomialen Ausbrüchen [42]. Aktuell enthält die Datenbank über 3600 Artikel aus der publizierten Fachliteratur von den Jahren 1972 bis heute. Die Datenbank wird vom Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité unterhalten und stetig erweitert.

Die Datenbank bietet die Möglichkeit gezielte und systematische Abfragen zu verschiedenen Ausbruchparametern und deren Kombinationen durchzuführen.

Ein Eintrag in diese Datenbank enthält u.a.

- die Dauer eines Ausbruchs,
- die Anzahl der betroffenen Patienten,
- Informationen zur Letalität,
- Erregerquellen,
- Transmissionswege,
- Risikofaktoren,
- Infektionskontrollmaßnahmen,
- sowie den Mikroorganismus.

Die standardisierte Aufarbeitung von Ausbrüchen erlaubt Aussagen über nosokomiale Erreger und durch sie bedingte Ausbrüche. Systematische Abfragen verschiedener Parameter eines Ausbruchs ermöglichen beispielsweise, nur nach Ausbrüchen mit der Infektionsursache ‚Medikamente‘ zu suchen. Ferner gibt es die Möglichkeit, mehrere Parameter zu kombinieren. Mit dieser Funktion lässt sich z.B. nur nach Ausbrüchen suchen, deren Ursache Medikamente waren und bei denen es sich ausschließlich um Ausbrüche mit einem bestimmten Erreger gehandelt hat (z.B. *Klebsiella pneumoniae*). Diese Funktionalität lässt die Kombination mit beliebig vielen Parametern zu und bietet somit die Möglichkeit, eine Suche nach Belieben zu spezifizieren.

Weiter ermöglicht die Outbreak-Datenbank das Gruppieren von Suchergebnissen, z.B. das Gruppieren nach Ländern. Hierbei wird die Anzahl an Artikeln pro Land dargestellt, in denen die Ausbrüche stattfanden. Auch diese Funktion lässt sich mit der Abfrage

verschiedener Parameter verbinden. Ein Beispiel für die Nutzung hierfür wäre nur Ausbrüche zu suchen welche 1) als Ursache Medikamente hatten und 2) ausschließlich Ausbrüche mit *Klebsiella pneumoniae* anzeigen zu lassen. Als Ergebnis erhalte man die Gruppierung nach Ländern, in denen ein Ausbruch mit *Klebsiella pneumoniae*, welcher durch Medikamente verursacht wurde, stattfand. Durch diese Funktionalität erlaubt die Outbreak-Datenbank dem Kliniker Informationen im Rahmen eines Ausbruchs zu suchen und Empfehlungen zum Umgang mit nosokomialen Infektionen abzuleiten.

Datenerhebung

Um die vorhandene Literatur möglichst vollständig zu erfassen wurde die Suchstrategie auf drei verschiedenen Säulen aufgebaut. Mit der ersten Säule wurde die Outbreak Datenbank (www.outbreak-database.com) durchsucht. Eine weitere Säule stellt die Suche auf Pubmed dar und die dritte Säule stellt das Durchsuchen der Referenzen verwendeter Artikel dar.

Um die Outbreak Datenbank zu durchsuchen, wurde nur nach Ausbrüchen in denen Personal die Erregerquelle darstellte und nur nach bestimmten gramnegativen Erregern gesucht. Die Parameter der Outbreak Datenbank wurden hierfür wie folgt gesetzt:

1. SC (Outbreak/Development/Source/Type) wurde auf „Personnel“ gesetzt
2. SP (Outbreak/Microorganisms/Microorganism/Genus/Species/Name) wurde auf jeweils einen dieser Pathogene gesetzt: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii*

Hieraus ergaben sich sechs separate Suchen, wobei nur Ausbrüche mit dem entsprechenden Erreger und Artikel in denen Personal als Ausbruchsquelle identifiziert wurde, angezeigt wurden.

Die Datenbank wurde am 25. Juli 2017 durchsucht und die Daten erhoben.

In einem zweiten Schritt wurde die Pubmed Datenbank systematisch durchsucht und relevante Artikel in die Untersuchung aufgenommen. Pubmed ist eine frei zugängliche online Datenbank der United States National Library of Medicine (NLM), welche eine große Anzahl an Veröffentlichungen aus verschiedenen internationalen Journalen

enthält. Hierfür wurden die Parameter, die von der Outbreak Datenbank abgefragt werden, extrahiert und eingetragen. Um möglichst viele Publikationen zu akquirieren, wurden verschiedene Suchstrings genutzt. Folgender Suchstring wurde für die Suche auf Pubmed verwendet:

„((nosocomial) AND (outbreak OR epidemic)) AND (Escherichia OR Klebsiella OR Enterobacter OR Serratia OR Pseudomonas OR Acinetobacter)“

Die Ergebnisse des Suchstrings wurden systematisch abgearbeitet, wobei zunächst der Titel betrachtet wurde. War dieser relevant wurde das Abstrakt gelesen und bei weiterhin bestehender Relevanz wurde der Volltext analysiert und die Daten extrahiert.

In einem dritten Vorgang wurden die Referenzlisten der bis dahin eingeschlossenen Artikel nach weiteren relevanten Publikationen durchsucht. Hierfür wurden die Titel der Referenzlisten gelesen und wenn diese relevant erschienen, wurde die Zusammenfassung und ggf. der Volltext durchgeschaut.

Ein-und Ausschlußkriterien

Die eingeschlossenen Artikel wurden nach vorher definierten Kriterien ausgewählt. Es wurden Artikel in deutscher und englischer Sprache untersucht. Um in die Studie mit eingeschlossen zu werden, musste der Ausbruch durch einen der folgenden Erreger verursacht worden sein

- Escherichia coli
- Klebsiella spp
- Enterobacter spp.
- Serratia spp.
- Pseudomonas aeruginosa
- Acinetobacter baumannii

und Personal als die wahrscheinliche oder bewiesene Erregerquelle genannt worden sein. Weiterhin musste eine permanente Kolonisation oder Infektion des Personals

vorliegen, d.h. eine Körperstelle musste dauerhaft mit dem Erreger besiedelt sein und nicht transient, also durch Umwelt oder einen Patienten aufgenommen worden sein und sich nur temporär an der Körperstelle befunden haben.

Einschränkungen bezüglich der Abteilung, des Zeitraumes oder der geografischen Lage wurden nicht gemacht [32]. Es wurden Originalarbeiten und Leserbriefe untersucht, Reviews wurden ausgeschlossen. Nach Ausschluss von Dopplungen wurden die Artikel in die Analyse eingeschlossen.

Datenextraktion

Für jeden Ausbruch durch gramnegative Erreger, bei denen ein Personalscreening durchgeführt wurde, wurden folgende Parameter aus den Artikeln extrahiert:

- Erreger
- Land, in dem der Ausbruch stattfand
- Fachrichtung
- Erregerquelle
- Ort der Kolonisation/Infektion des Personals
- Typisierungsverfahren
- mikrobiologischer Nachweis der Erregerquelle
- Personalscreening
- Anzahl an Betroffenen
- Dauer des Ausbruchs
- Letalität
- Infektionsart
- Besondere Risikofaktoren [32].

Ergebnisse

Die Outbreak Datenbank enthielt zum Zeitpunkt der Untersuchung 3551 Artikel, wovon 1196 Artikel durch die eingeschlossenen Erreger hervorgerufen wurden.

Tabelle 5: Ausbrüche durch gramnegative Erreger nach Erregerspezies in der Outbreak Datenbank

Erregerart	Anzahl Ausbrüche
Escherichia coli	80
Klebsiella spp.	318
Enterobacter spp.	121
Serratia spp.	175
Pseudomona aeruginosa	255
Acinetobacter baumannii	247

Von den durchsuchten 1196 Artikeln, wurde in 35 das Personal als die Quelle des Ausbruchs verzeichnet [43–77]. Nach vollständigem Lesen der Artikel wurden 10 dieser 35 Artikel ausgeschlossen [43,44,47,50,52,53,62,64,69,77], da entweder nicht ausreichend Evidenz vorhanden war um das Personal als Erregerquelle zu identifizieren, die Daten der Artikel unvollständig waren, die Ausbrüche nicht in Krankenhäusern stattgefunden haben oder weil der Artikel sich nicht ausschließlich auf die in dieser Analyse untersuchten Erreger bezieht. In den verbleibenden 25 Artikeln war der Erregerstatus entweder transient (11 Artikel) oder permanent (14 Artikel)

Von den 14 Artikeln mit permanentem Erregerstatus wurde in 10 Artikeln durch Typisierung das Personal als Quelle des Ausbruchs bestätigt. Diese 10 Artikel [54,59,61,63,65,66,68,70,73,75] wurden in die Untersuchung mit einbezogen [32]. In Abbildung 2 ist der Suchalgorithmus in einem Prisma Flow Diagramm dargestellt.

Die zehn untersuchten Ausbrüche umspannen einen Zeitraum von 1970 bis 2005. Fünf der zehn Ausbrüche fanden auf Intensivstationen statt, eine auf einer intermediate Care Station und vier Ausbrüche auf Normalstationen. Drei der untersuchten Ausbrüche fanden auf der Chirurgie statt. Von den untersuchten Erregern kam *K.pneumoniae*

dreimal vor, *E.coli* einmal, *P.aeruginosa* viermal und *S.marcescens* zweimal. *Enterobacter* spp. und *A.baumannii* kamen in den eingeschlossenen Artikeln nicht vor. Die Patientenzahl variierte von 4 betroffenen Patienten bis zu 46. Die Dauer der Ausbrüche reichte von 4 Tagen bis zu 14,5 Monaten. Tabelle 6 und Tabelle 7 geben eine Übersicht über die eingeschlossenen Artikel.

Die häufigsten Infektionen waren eine Sepsis (n=19), Wundinfektionen (n=15) und Infektionen des Mediastinums und der Pleura (n=10). In 7 der 10 beschriebenen Ausbrüche waren nicht-physiologische Zustände der Hände (i.e. Onychomykosen, künstliche Fingernägel und Schmuck an den Händen) die Quelle des Ausbruchs. In 6 der 10 untersuchten Artikel wurde die Letalität angegeben. In drei Ausbrüchen gab es jeweils einen Todesfall, in einem Ausbruch kam es zu vier, in einem weiteren zu fünf Todesfällen. Der Ausbruch mit der höchsten Letalität [34] war gleichzeitig auch der am längsten andauernde mit den am meisten betroffenen Patienten.

In allen 10 Artikeln konnte die Quelle des Ausbruchs durch Typisierungsverfahren auf mindestens jeweils einen Mitarbeiter zurückgeführt werden.

Das Screening des Personals in den untersuchten Ausbrüchen, betraf in sechs Fällen die Hände der Patienten, in einem Ausbruch wurde rektal gescreent, in zwei Artikeln wurde ein Hände- und Rektalscreening vorgenommen und ein Artikel gibt nicht an, an welcher Körperstelle das Screening erfolgte. Der Artikel von Zawacki et al. [65] beschrieb die Durchführung eines initialen Screenings und bei positivem Befund, weitere anschließende Screening Untersuchungen (rektal, vaginal, Hals, Nasen, Ohren).

Die Lokalisation der Kolonisation oder Infektion des Personals wurde in allen Artikeln bestimmt:

- In zwei Ausbrüchen waren die Mitarbeiter rektal mit dem Ausbruchstamm besiedelt
- In sieben Ausbrüchen lag die (permanente) Quelle an den Händen
- in einem Ausbruch lag eine Otitis media des Mitarbeiters vor

In den Ausbrüchen, bei denen der Erreger an den Händen nachgewiesen wurde, wurde er in drei Ausbrüchen unter den Nägeln nachgewiesen, in einem unter einem bei der Arbeit getragenen Ring und in drei Ausbrüchen an onychomykotischem Befall der Hände. Für die Typisierungsuntersuchung (Nachweis der Erregeridentität zwischen Personalerregern und Ausbrucherregern) wurde in 8 Artikeln Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE), in einem Artikel die reverse passive Latexagglutination (RPLA) und in einem Artikel die „pyocin-production patterns“ verglichen.

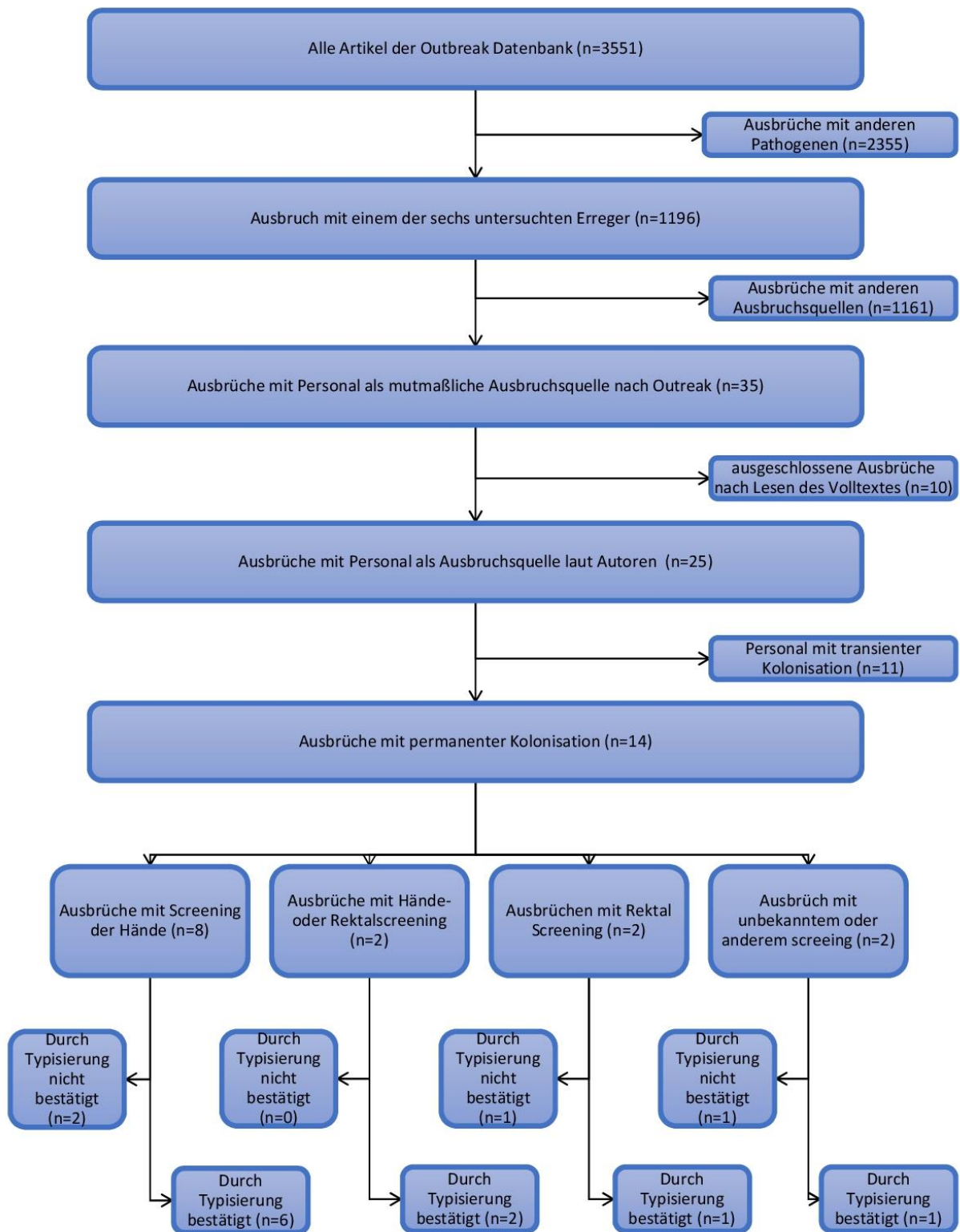


Abbildung 2: Prisma Flow Diagramm des Suchalgorithmus [32]

Tabelle 6: Übersicht über die eingeschlossenen Artikel mit Erreger, Fachabteilung, Patientenzahl, dem Ergebnis der Typisierung, Angaben zum rektalen Screening und der Lokalisation der Kolonisation/Infektion [32]

Autor, Jahr, Referenz	Pathogen	Abteilung	# Patienten	Typisierung gleich	Rektaler Nachweis	Lokalisation Kolonisation oder Infektion
Falcao et al., 1972 [66]	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Wöchnerinnen Station	9	ja	ja	• Stuhl
Passaro et al., 1997 [75]	<i>Serratia marcescens</i>	Chirurgie	7	ja	nein	• Hände (künstl. Fingernägel)
Moolenaar et al., 2000 [70]	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NITS	46	ja	nein	• Hände (Fingernägel)
McNeil et al., 2001 [68]	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Chirurgie	16	ja	nein	• Hände (Onchomykose und Fingernägel)
Taneja et al., 2003 [54]	<i>Escherichia coli</i> (ETEC)	NITS	16	ja	ja	• Hände • Stuhl
Zawacki et al., 2004 [65]	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NITS	5	ja	nein	• Hände • Ohr
Gupta et al., 2004 [59]	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	NITS	19	ja	nein	• Hände (künstl. Fingernägel)
Boszczowski et al., 2005 [61]	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	NITS	4	ja	nein	• Hände (Onychomykose)
Jepson et al., 2006 [73]	<i>Serratia marcescens</i>	Chirurgie	6	ja	nein	• Hände (Ring)
Cassettari et al., 2009 [63]	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	Neonatale Intermediate Care Unit	36	ja	nein	• Hände (Onychomykose)

Tabelle 7: Übersicht über die eingeschlossenen Artikel mit Land, Zeitraum, Infektionsart, Letalität und Risikofaktoren pro Ausbruch

Autor	Land	Zeitraum	Infektion	Letalität	Risikofaktoren
Falcao et al., 1972 [66]	Brasilien	1970		1	
Passaro et al., 1997 [75]	USA	25.08.1994 – 28.09.1994	Wund Infektion: 2 Sepsis: 2 Mediastinal / Pleural: 3	1	
Moolenaar et al., 2000 [70]	USA	01.01.1997 – 12.03.1998		16	<ul style="list-style-type: none"> Exposition zu betroffenen Pflegekräften
McNeil et al., 2001 [68]	USA	19.02.1999 – 31.10.1999	Mediastinitis: 7 Wund Infektion: 7 Endokarditis: 1 Sepsis: 1	5	
Taneja et al., 2003 [54]	Indien	24.08.2000 – 27.08.2000	Diarrhoea		
Zawacki et al., 2004 [65]	USA	07/1997 – 08/1997	Sepsis: 4	4	<ul style="list-style-type: none"> Exposition zu betroffener Pflegekraft
Gupta et al., 2004 [59]	USA	04/2001 – 06/2001	Sepsis: 6		<ul style="list-style-type: none"> längerer Aufenthalt Exposition zu betroffener Pflegekraft
Boszczowski et al., 2005 [61]	Brasilien	Juli 1999	Sepsis: 3 HWI: 1		
Jepson et al., 2006 [73]	UK	03/2003 – 07/2003	Wund Infektion: 6		
Cassettari et al., 2009 [63]	Brasilien	11/2004 – 02/2005	Sepsis: 3 HWI: 2 Konjunktivitis: 2	1	<ul style="list-style-type: none"> Antibiotika Gebrauch Nicht stillen

HWI = Harnwegsinfekt

Rektal besiedelte Mitarbeiter

Nur in zwei von insgesamt 1196 Ausbrüchen durch gramnegative Erreger (0,2%) wurde durch rektales Mitarbeiterscreening der Ausbruchserreger identifiziert

Im Folgenden werden beide Artikel, in denen eine rektale Kolonisation des Personals als Erregerquelle eines Ausbruchs nachgewiesen werden konnte, skizziert vorgestellt.

Ausbruch 1

Falcao et al. [66] beschreiben einen polyphasischen Ausbruch mit *Pseudomonas aeruginosa* auf einer Wöchnerinnen Station in Brasilien. Im Verlauf des Ausbruchs konnten acht verschiedene *P.aeruginosa* Stämme auf der Wöchnerinnen Station isoliert werden. Die Station bestand aus zwei Teilen. Der eine Teil stellte eine normale Wöchnerinnen Station dar, der andere Teil war für Neugeborene mit besonderen Anforderungen, welche z.B. bei Komplikationen auftreten können, vorhanden. Die zwei Teile der Station waren verbunden und dasselbe Pflegepersonal war für beide Teile zuständig.

Es kam zu zwei Clustern von Infektionen, welche jeweils beide Teile der Station betrafen. In einem ersten Ausbruch waren 15 Neugeborene betroffen, davon waren fünf symptomatisch. Ein Neugeborenes starb 40 Tage später an einer Infektion mit *P.aeruginosa*. Die Quelle dieses ersten Ausbruchs konnte nicht erfasst werden. So wurde der Erreger weder in der Umwelt noch bei Abstrichen des Personals gefunden. Ein weiterer Fall mit einem anderen Stamm wurde in einem Neugeborenen gefunden. Derselbe Stamm wurde in den Rektalabstrichen einer Pflegekraft nachgewiesen, die asymptomatisch war. In einer zweiten Phase des Ausbruchs einen Monat später waren fünf Neugeborene betroffen. Hiervon waren zwei mit demselben Stamm der ersten Ausbruchsphase infiziert. Zusätzlich trat ein neuer Stamm auf, welcher zu drei symptomatischen und einem asymptomatischen Neugeborenen führte. Dieser Stamm wurde an einem Sauerstoff Anfeuchter, welcher für die Neugeborenen verwendet wurde, sowie in einem Rektalabstrich einer Pflegekraft gefunden. Die Autoren mutmaßen, dass der Stamm von der Pflegekraft an den Sauerstoff Anfeuchter übertragen wurde und von dort weiterverbreitet wurde. Fünf weitere symptomfreie Neugeborene hatten einen dritten Erregerstamm von *P.aeruginosa*, welcher identisch mit dem einer Pflegekraft auf der Wöchnerinnen Station war. In dem hier vorliegenden Ausbruch konnte der *P.aeruginosa*

Stamm von zwei Pflegekräften bei insgesamt neun Neugeborenen nachgewiesen werden.

Beim Abstreichen des Personals wurden drei weitere, rektale Träger anderer Stämme von *P.aeruginosa* entdeckt. Im Zuge des Ausbruchs kam es zu drei Todesfällen unter den infizierten Patienten.

Ausbruch 2

Taneja et al. [54] beschreiben einen Ausbruch mit *E.coli* auf einer neonatologischen Intensivstation in Indien aus dem Jahr 2000. Über einen Zeitraum von vier Tagen verloren 16 Frühgeborene an Gewicht und hatten leicht erhöhte Temperaturen. Weiter zeigten die Neonaten einen wässrigen Durchfall mit einer Frequenz von 10-12 Mal pro Tag. Alle Neonaten waren Frühgeburten mit einem Geburtsgewicht zwischen 750 – 1400 Gramm und alle erhielten eine orale Milch-Substitution.

In anschließend durchgeführten Routine-Stuhlkulturen fanden sich bei 14 Neonaten *E.coli* Stämme mit ähnlichen Antibiogrammen. Weitere Enteropathogene wurden dabei nicht entdeckt. Daraufhin wurde eine Untersuchung zur Quelle des Ausbruchs gestartet, wobei Personal, medizinisches Gerät und die Umwelt abgestrichen wurden.

In Abstrichen der rekonstituierten Milch, der rektalen Abstriche und Abstriche der Hände eines Kochs, sowie den Hilfsmitteln zur Zubereitung der Milch wurden Enterotoxinbildende *E.coli* (ETEC) gefunden. In 14 der 16 betroffenen Neonaten konnte dieser Erreger nachgewiesen werden. Der betroffene Koch selbst war asymptomatisch. Eine Kreuz-Übertragung durch anderes Personal ist wenig wahrscheinlich, da ETEC weder an den Händen des Personals noch in der Umwelt nachgewiesen werden konnte. Zusätzlich wurden alle Neonaten in separaten Inkubatoren gelagert, wobei eine strenge Umsetzung der Asepsis eingehalten wurde. Die Symptomatik hielt drei bis sieben Tage an und alle Neonaten erholten sich vollständig. Es kam zu einem temporären Entfernen des Kochs zur Behandlung der rektalen Kolonisation. Zusätzlich wurde eine vermehrte Händehygiene und verstärkte Hygienemaßnahmen beim Zubereiten des Essens durchgesetzt. Nach der Umsetzung der Infektionskontrollmaßnahmen konnte der Ausbruch nach vier Tagen als beendet erklärt werden. Der Erfolg wurde durch anschließende Untersuchungen bestätigt.

Personal als Erregerquelle durch andere Untersuchungen identifiziert

Ausbruch 1

Gupta et al. [59] beschrieben einen Ausbruch mit ESBL-produzierenden *Klebsiella pneumoniae* auf einer neonatologischen Intensivstation. Im April 2001 fielen eine erhöhte Anzahl an ESBL produzierenden *K.pneumoniae* Fällen in einer Level III-IV neonatologischen Intensivstation in einem New Yorker Krankenhaus auf. Daraufhin wurden Rektalabstriche von Patienten, Abstriche der Hände der Mitarbeiter und der Umwelt gemacht. Trotz einer Kohortierung der betroffenen Neonaten kam es im Juni desselben Jahres noch immer zu einem Ansteigen der Fallzahlen. Daraufhin wurden alle Mitarbeiter, die direkten Kontakt zu den Neonaten hatten, auf ESBL produzierende *K.pneumoniae* gescreent. Zusätzlich kam es zu einer Inspektion der Hände, wobei besonderer Fokus auf künstliche Fingernägel, Nagellack und gebrochene oder entzündete Nägel gelegt wurde. Insgesamt waren 19 Patienten von dem Ausbruch betroffen. Von den 19 betroffenen Patienten kam es in sechs Fällen zu einer Sepsis. Der Erregerstamm wurde an den Händen von zwei Krankenpflegern nachgewiesen. Krankenpflegerin A hatte künstliche Fingernägel und Krankenpflegerin B hatte sehr lange Fingernägel. Beide Krankenpflegerinnen waren im rektalen und im Urin-Screening unauffällig. Nach dem Entfernen der künstlichen Fingernägel (Krankenpflegerin A) bzw. dem Kürzen der Fingernägel (Krankenpflegerin B) kam es zu keinen neuen Fällen. In einer Fall-Kontroll-Studie wurden jedem Fall drei Kontrollen zugeordnet. Es zeigten sich signifikante Faktoren, die mit der Infektion oder Kolonisation des Erregerstamms einhergehen. Diese waren die Länge des Aufenthaltes auf der neonatologischen Intensivstation und die Exposition zu der Krankenpflegerin mit künstlichen Fingernägeln. Es wurden eine Reihe von Infektionskontrollmaßnahmen angewendet, um den Ausbruch zu beenden. So wurde eine Kohortierung der Patienten mit jeweils zugeordnetem Pflegepersonal eingerichtet. Die Aufteilung erfolgte in drei Kohorten: betroffene Patienten, Patienten mit Kontakt zu betroffenen Neonaten und Neuzugänge ohne Kontakt zu den Fallpatienten. Weiterhin gab es ein separates Ärzte-Team für Fallpatienten und Neuzugänge. Es wurde zweimal wöchentlich eine Besprechung zum aktuellen Stand des Ausbruchs abgehalten. Es wurde die Händehygiene mit 2% Chlorhexidin Lösung forciert und die reduzierte Nutzung von Dritt-Generations-Cephalosporinen eingeführt. Um einer

möglichen Einschleppung des Erregers durch Verlegung aus anderen Krankenhäusern zu begegnen, wurden alle Verlegungen rektal abgestrichen und Kulturen aus dem Respirationstrakt abgenommen.

Ausbruch 2

Ein weiterer untersuchter Ausbruch [63] fand auf einer „Intermediate care“ (IMC) neonatologischen Station in Brasilien statt. Obwohl der Ausbruch nach 9 betroffenen Patienten entdeckt wurde und Infektionskontrollmaßnahmen implementiert wurden, kam es zu insgesamt 27 Fällen. Um den Ausbruch zu beenden, wurden Kontakt-Präventionsmaßnahmen und das Nutzen eines Alkohol-basierten Gels zur Händedesinfektion forciert. Die Nutzung von Dritt-Generations-Cephalosporinen wurde limitiert, und es erfolgte eine Reinigung von Waagen, Mobiliar, Bädern und Oberflächen mit einer 70%-igen Alkohollösung. Dem Personal wurde geraten, zwischen Patientenkontakten die Nutzung von Handcremes zu unterlassen. Die Verpackung und der Inhalt von medizinischem Equipment, sowie dessen Handhabung wurde überprüft. Weiter wurden wöchentliche Rektalabstriche der Patienten durchgeführt. Insgesamt wurden 120 Patienten gescreent, wovon sich 27 als kolonisiert zeigten. Daraufhin wurde eine Inspektion der Hände von 48 Mitarbeitern durchgeführt, wovon neun der 48 Mitarbeiter dermatologische Läsionen aufwiesen. Anschließend wurden Abstriche der Hände gemacht, wobei eine Pflegerin mit onychomykotischen Läsionen an den Fingern entdeckt und als Ausbruchquelle mittels PFGE identifiziert wurde. Die Pflegerin wurde für eine Woche von der Arbeit freigestellt und unterzog sich währenddessen einer oralen antimikrobiellen Therapie mit Ciprofloxacin und Fluconazol. Nach Abschluss der Therapie zeigte sich die Mitarbeiterin in darauffolgenden Screeninguntersuchungen als saniert. Es wurde weiterhin ein Routine-Screening der Patienten durchgeführt, wobei keine neuen Fälle entdeckt wurden. Daraufhin wurde das Screening beendet, und der Ausbruch als abgeschlossen erklärt.

Um Risikofaktoren für die Kolonisation mit ESBL produzierenden *K.pneumoniae* zu bestimmen wurde eine Querschnittsbefragung durchgeführt. Hierbei zeigte sich die vorherige Antibiotikatherapie und fehlendes Stillen als signifikante Risikofaktoren. Letzteres, so mutmaßen die Autoren, ist durch reduzierten Umgang des Neonaten mit der Mutter und daher einem vermehrten Umgang mit Pflegepersonal zu erklären.

Ausbruch 3

Boszczowski et al. [61] berichten über einen Ausbruch mit ESBL produzierenden *K.pneumoniae* auf einer neonatologischen Intensivstation in Brasilien. Während des Ausbruchs entwickelten vier Patienten eine Infektion. Drei davon entwickelten eine Sepsis und ein Frühgeborenes einen Harnwegsinfekt. Zur Eingrenzung des Ausbruchs wurden verschiedene Infektionskontrollmaßnahmen eingesetzt. Es wurden wöchentlich anale, nasale und oropharyngeale Abstriche von allen neu aufgenommenen Neonaten durchgeführt. Alle betroffenen Patienten wurden isoliert und die empirische, antibiotische Therapie der Sepsis wurde geändert. Weiter wurde das Personal in Bezug auf adäquate Pflegetechniken und Händehygiene geschult. Nach Einführung der o.g. Infektionskontrollmaßnahmen kam es weiterhin zu neuen Fällen, woraufhin ein Händescreening aller Mitarbeiter erfolgte. Der Erreger wurde auf den Händen einer Krankenpflegerin nachgewiesen, die eine Onychomykose am rechten Daumen hatte. Nach einer initialen Freistellung von fünf Wochen kam die Pflegekraft zurück auf die Station, woraufhin erneut Fälle auftraten. Die Pflegekraft wurde daraufhin einer Therapie unterzogen. Nachdem die Pflegerin von der Arbeit entbunden wurde, kam es zu keinen neuen Fällen.

Ausbruch 4

Ein weiterer Artikel [65] beschreibt einen *P.aeruginosa* Ausbruch auf einer neonatologischen Intensivstation in den USA. Es kam zu fünf Fällen, von denen vier der betroffenen Patienten eine Pneumonie und eine sekundäre Sepsis entwickelten und verstarben. Initial wurde ein lang liegender Intensivpatient mit bekanntem positivem *P.aeruginosa* Status als Erreger-Reservoir für zwei Fälle von *P.aeruginosa* Sepsis gehalten. Nachdem der Patient verlegt wurde und es zu einem erneuten Fall von *P.aeruginosa* Sepsis kam, wurde eine Ausbruchsuntersuchung eingeleitet. Es erfolgte die Kohortierung der betroffenen Patienten, sowie die Einführung einer Alkohol-basierten Händedesinfektion. Weiterhin wurde positiv getestetes Personal überwiegend bei nicht-klinischen Aktivitäten eingesetzt. Beim Screening der Umwelt kam es zu sieben positiven Nachweisen. Die Infektionskontrollmaßnahmen und ihre Umsetzung wurden überprüft. Schließlich kam es zu einer Schließung der Station bis zum Abschluss der Untersuchung. Zur Suche der Erregerquelle kam es zum Personal Screening der Hände, wobei fünf

Krankenpfleger mehrfach positiv auf den Erreger getestet wurden. Die betroffenen Mitarbeiter wurden an die Arbeitsmedizin weitergeleitet, wo erneut Abstriche der Hände und eine Untersuchung der Haut vorgenommen wurde. Zusätzlich wurden Abstriche von anderen Körperregionen genommen, u.a. Nase, Hals, Ohren, Axilla, Leiste, Zehen, Vagina und Rektum. Eine der Krankenpflegerinnen trug den Erregerstamm, nachgewiesen anhand von PFGE, an ihren Händen. Bei weiteren Untersuchungen fand sich der Erreger ebenfalls im Ohr der Mitarbeiterin, woraufhin eine intermittierende Otitis externa mit Kolonisation durch den *P.aeruginosa* Stamm diagnostiziert wurde. Die Krankenpflegerin wurde mit einer Kombination aus Steroiden und antibiotischer Creme behandelt. In den anschließenden Screening-Untersuchungen der Hände und der Ohren zeigten sich negative Ergebnisse. Es traten keine weiteren Fälle auf.

Ausbruch 5

McNeil et al. [68] beschreiben einen über neun Monate andauernden Ausbruch auf der Thoraxchirurgie, bei dem es zu 16 Fällen von postoperativen Wundinfektionen mit *P.aeruginosa* kam.

Unter den 16 betroffenen Patienten kam es zu sieben Fällen einer Mediastinitis, sieben Wundinfektionen, einer Endokarditis und einer Sepsis. Insgesamt verstarben fünf Patienten. Im Rahmen der Ausbruchsuntersuchung wurden mehrere chirurgische Eingriffe in ihrer Gänze von Mitarbeitern der Hygiene beobachtet und beurteilt. Hier konnten keine wesentlichen Verstöße gegen Hygienemaßnahmen identifiziert werden. Weiter kam es zu Mitarbeiter-Gesprächen, u.a. mit Mitgliedern des chirurgischen Teams, Anästhesisten und Personal des Operationssaals. Um weitere Fälle zu vermeiden, wurde der OP bis zur Identifikation der Ausbruchsquelle geschlossen. Es wurden Abstriche des Operationssaals, der Instrumente und der Hände des Personals gemacht. Im Personalscreening wurde eine Krankenpflegerin wiederholt positiv auf den *P.aeruginosa* Stamm getestet. Die Pflegerin litt seit über zwei Jahren an einer schweren Onychomykose und einer damit einhergehenden Onycholyse des rechten Daumens. Die Läsion wurde nicht bemerkt, da sie mit Nagellack überdeckt war. Nachdem die OP-Pflegerin als Ausbruchsquelle identifiziert wurde, wurden Abstriche von Gegenständen des täglichen Umfeldes genommen. Kontaminierte Gegenstände (u.a. Vaseline, Dusch Gel, Baby Öl) wurden verworfen und die Mitarbeiterin erhielt Itraconazol und eine alkoholbasierte, Wasser-freie Handpflege. Trotz dieser Maßnahmen musste der Nagel chirurgisch entfernt werden. In anschließenden Abstrichen zeigte sich die Mitarbeiterin

wiederholt negativ. Nach eingehender Reinigung des OPs konnte der Betrieb wieder aufgenommen werden.

Zur Beurteilung der Risikofaktoren führten die Autoren eine Fall-Kontroll-Studie durch, wobei jedem Fall zwei Kontroll-Patienten zugeordnet wurden. Der einzige signifikante Risikofaktor war die Exposition zu dieser Operationspflegekraft. Sie war in allen 16 OPs der Patienten anwesend und in nur 12 OPs der 32 Kontroll-Patienten.

Ausbruch 6

Moolenaar et al. [70] beschreiben einen *P.aeruginosa* Ausbruch auf einer neonatologischen Intensivstation, bei dem es zu 46 betroffenen Patienten kam, von denen 16 verstarben. Infektionskontrollmaßnahmen umfassten das Einschränken des Tragens von künstlichen Fingernägeln, das Kürzen der Nagellänge auf kurz oder mittelkurz, das Unterstreichen von Händehygiene und das Tragen von Handschuhen. Es wurde ein Routine-Screening von Endotrachealsekret, Blutkulturen, Haut- und Wundabstrichen durchgeführt. Ein Screening der Umwelt fand statt, wobei Oberflächen, Equipment zur künstlichen Beatmung, Waschbecken, Abflüsse und Desinfektionsmittel untersucht wurden. *P.aeruginosa* wurde von zwei Waschbecken-Abflüssen isoliert, aber darüber hinaus nicht in der Umwelt gefunden. Bei der Suche nach der Ausbruchsquelle kam es auch zum Screening der Hände und des äußeren Ohres des Personals. Es wurden 104 Mitarbeiter zu unregelmäßigen Zeiten abgestrichen. Die Pflegeleitung nahm eine subjektive Beurteilung der Fingernägel des Personals vor und stufte diese als künstliche- oder natürliche Fingernägel ein und die Länge als lang, mittel oder kurz. Zusätzlich wurden die Mitarbeiter nach vorangegangenen Ohr- oder Hautinfektionen befragt. Die Hände von drei Krankenpflegern wurden positiv getestet: Eine Krankenpflegerin hatte lange künstliche Fingernägel, die Zweite kurze natürliche und die dritte lange, natürliche Fingernägel. Keine der Krankenpflegerinnen hatte Ohr- oder Hautinfektionen in der Vorgeschichte. In einer anschließenden Fall-Kontroll-Studie wurde deutlich, dass Fallpatienten signifikant häufiger durch die Krankenpflegerinnen mit den langen natürlichen oder den künstlichen Fingernägeln betreut wurden. Die Exposition zu der positiv getesteten Krankenpflegerin mit kurzen natürlichen Fingernägeln stellte keinen Risikofaktor dar. In einer retrospektiven Kohorten-Studie fanden die Autoren, dass Patienten mit einem Geburtsgewicht < 1000 g signifikant häufiger Fallpatienten geworden sind als Patienten mit einem Geburtsgewicht > 1000 g. Weiterhin fanden die Autoren, dass Personal mit kurzen oder mittelkurzen Fingernägeln signifikant seltener positive

Abstriche mit *P.aeruginosa* hatten als Personal mit langen natürlichen oder langen künstlichen Fingernägeln. Nach dem Einschränken des Tragens von künstlichen und langen Fingernägeln und dem Forcieren der Händehygiene nahm die Zahl an Sepsis-Fällen ab. Als solche Fälle erneut auftraten, waren es andere Genotypen als die bisherigen. Dennoch persistierte der Genotyp des Ausbruchs auf der Station.

Ausbruch 7

Der Artikel von Jepson et al. [73] beschreibt einen Ausbruch aus dem Jahr 2003 in dem es zu sechs Fällen von postoperativen Wundinfektionen auf einer Herzchirurgie mit *Serratia marcescens* kam. Nach umfangreichen Screeninguntersuchungen des OP Saals, sowie der Anästhesie Räume, wurde das Personal gescreent, das in allen sechs Fällen bei den Operationen dabei war. Dies umfasste zwei Mitglieder des Personals, eine OP Pflegerin, sowie einen Assistenzarzt der Chirurgie. Im initialen Hand Screening zeigten beide keinen Nachweis von *S. marcescens*. Allerdings wurde bemerkt, dass der Assistenzarzt der Chirurgie zwei Ringe von seinen Händen nicht abnehmen konnte. Daraufhin wurden gezielt Abstriche unter den Ringen durchgeführt. Hier zeigte sich ein Abstrich positiv für den Erreger. Mithilfe einer PFGE-Analyse zeigte sich, dass der *S.marcescens*-Stamm identisch mit dem Ausbruchsstamm war. Nachdem der Assistenzarzt von den OPs ausgeschlossen wurde bis er den Ring abnehmen konnte, und anschließend drei negative Abstriche der Hand nachweisen konnte, kam es zu keinen weiteren Fällen. Nach der Dekontamination konnte der betreffende Assistenzarzt der Chirurgie weiterarbeiten.

Ausbruch 8

Passaro et al. [75] beschreiben einen Ausbruch auf der Herz- und Gefäßchirurgie bei der es zu postoperativen Wundinfektionen mit *Serratia marcescens* kam. Es kam zu sieben betroffenen Patienten, von denen ein Patient verstarb. Es wurden insgesamt 600 Proben der Hände des Personals, sowie zahlreiche Abstriche aus der Umwelt entnommen. In keiner der 600 entnommenen Proben konnte *S.marcescens* nachgewiesen werden. In einer veranlassten Kohorten-Studie wurden 55 Patienten eingeschlossen. In allen stratifizierten Analysen zeigte sich die Exposition zu einer OP-Pflegerin als signifikanter Risikofaktor. Zusätzlich zeigte sich, dass das Risiko für das Auftreten einer Infektion höher am Anfang der Woche als am Ende der Woche war. Trotz initial negativer Hand-

abstriche der OP-Pflegerin, hatten alle sieben betroffenen Patienten Exposition zu der OP-Pflegerin. Zur weiteren Abklärung wurden, mit Einverständniserklärung der OP-Pflegerin, 25 Abstriche aus Ihrer Wohnung entnommen, speziell von Wasserrohren, nassen Oberflächen und Seifen. Während dieses Screenings wurde eine Creme in der Dusche der Pflegerin positiv auf *S.marcescens* getestet. Die antibiotischen Resistenzprofile der betroffenen Patienten und der Creme waren nahezu identisch. Mithilfe des PFGE- Verfahrens wurden vier der *S.marcescens*-Isolate mit Proben aus der Creme verglichen. Auch hier zeigten sich alle Proben identisch. Aus anschließend durchgeführten Gesprächen mit der Pflegerin ging hervor, dass sie vor dem Screening der Hände die Creme ca. drei Wochen nicht mehr genutzt hatte. Ebenso gab sie an, dass sie zwischen der ersten und zweiten Händekultur ihre bis dahin getragenen künstlichen Fingernägel entfernt hatte. Nach einer kurzen Unterbrechung des OP-Betriebs und nachdem die künstlichen Fingernägel entfernt waren und die kontaminierte Creme entsorgt wurde, konnte der operative Betrieb wieder aufgenommen werden und auch die OP Pflegerin wieder ihre Arbeit aufnehmen. Es kam zu keinen weiteren Fällen. Die Creme im Hause der Pflegerin wurde als Quelle der ständigen Kontamination der Hände der Pflegerin gesehen. Zusätzlich wurden vier ungeöffnete Becher der Creme vom Hersteller angefordert und mikrobiologisch untersucht. Alle Proben waren negativ auf *S.marcescens*. Die Creme der OP Pflegerin muss somit nach dem Kauf kontaminiert worden sein. In einer Befragung gab die Pflegerin an, dass sie die Creme meist an Sonntagen verwendet habe. Aus dieser Information lässt sich das erhöhte Risiko für Infektionen am Anfang der Woche erklären. Im Laufe der Woche kam es sukzessive zu mehr Händedesinfektionen, wodurch das Risiko am Ende der Woche geringer war.

Diskussion

Das durchgeführte systematische Review hat gezeigt, dass medizinisches Personal in nur 10 von 1196 (0,84%) publizierten Ausbrüchen durch die wichtigsten gramnegativen Erreger die wahrscheinliche Infektionsquelle war. In nur 2 Fällen (0,17%) war eine rektale Kolonisierung eines Mitarbeiters als Ausbruch-Quelle identifiziert worden. In einem dieser beiden Fälle war der Mitarbeiter ein Koch und somit kein Angehöriger des medizinischen Personals, so dass sich die Ausbeute eines rektalen Screenings und damit die Sinnhaftigkeit, noch weiter reduziert.

Das Screenen von Personal bringt ganz allgemein verschiedene Probleme mit sich:

- Die Schuldzuweisung, unabhängig ob diese durch eine Person von außen geschieht oder durch den Mitarbeiter selbst, kann schnell zu einer Stigmatisierung innerhalb des Personals und zu Schuldgefühlen bei dem betroffenen Mitarbeiter führen [31].
- Die Angst vor berufsrechtlichen Konsequenzen und möglichen Schadensersatzforderungen stellen eine weitere Belastung für den Mitarbeiter dar [31].
- Die mögliche Freistellung von der Arbeit zur Sanierung der Kolonisation oder Infektion stellt ein großes Problem dar, insbesondere wenn die Freistellung unbezahlt erfolgt [31].
- Das „Henne und Ei“-Problem: Der Mitarbeiter kann sich selbst im Rahmen eines Ausbruchs bei den Patienten infiziert haben, ohne die eigentliche Infektionsquelle zu sein, was aber oft nicht nachzuweisen ist.

Hinzu kommt, dass manche Krankenhaushygieniker oder Mitarbeiter in Gesundheitsämtern in Analogie zum Vorgehen bei *S.aureus* „reflexartig“ auch bei gramnegativen Ausbrucherregern nach einem Screening im natürlichen Habitat der Erreger, also im Rektalbereich verlangen.

Als zusätzliche Probleme treten hier weitere Faktoren auf:

- Rektalscreening (z.B. auf multiresistente gramnegative Erreger oder VRE) hat eine schlechte Sensitivität, die in der Größenordnung 60-80% liegt [41]. Somit können mögliche Carrier übersehen werden oder es müsste ein wiederholtes Screening zur Kompensation der schlechten Sensitivität angeordnet werden.

- Es gibt im Moment noch keine geeigneten Methoden zur Dekolonisierung von Mitarbeitern, die beispielsweise mit ESBL oder anderen multiresistenten Erregern im Darm kolonisiert sind. Huttner et al. [78] haben in einer kürzlich publizierten randomisierten Studie keinen Erfolg einer Behandlung mit oralen Antibiotika in Kombination mit Stuhltransplantation zur Dekolonisation von ESBL-Carriern belegen können.

Aus diesen Gründen ist die Indikationsstellung für ein Personal-Screening ein wichtiger Prozess, indem die Vor- und Nachteile gegeneinander abgewogen werden müssen.

Bei Ausbrüchen mit gramnegativen Erregern scheint ein Rektalscreening gar keinen Stellenwert zu haben. Das wird auch durch die folgenden Untersuchungen bestätigt:

Decker et al. [79] haben 400 Mitarbeiter eines Krankenhauses und 400 Teilnehmer ohne erhöhtes Expositionsrisiko nach der intestinalen Kolonisation mit multiresistenten gramnegativen Erregern und VRE untersucht. Die Teilnehmer sollten einen Fragebogen ausfüllen und rektale Abstriche einschicken. Die Autoren verglichen die Raten an mit multi-resistenten Pathogenen kolonisierten Teilnehmern zwischen den Gruppen. Decker et al. fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Sie mutmaßen, dass die rektale Kolonisation häufiger durch den lokalen (geografischen, ethnischen) Hintergrund bestimmt wird, als durch das Arbeitsfeld und schließen daraus, dass eine intestinale Kolonisation der Mitarbeiter mit gramnegativen Erregern und VRE eine untergeordnete Rolle bei der Verbreitung multiresistenter Erreger spielt.

Die Mehrheit, der in dieser Arbeit untersuchten Erreger sind Teil der physiologischen Darmflora des Menschen. Da die Hände des Personals den häufigsten Weg der Transmission darstellen, macht ggf. das Screening der Hände Sinn. Die Unterscheidung zwischen einer temporären Kontamination und einer dauerhaften Kolonisation ist für die Bestimmung der Erregerquelle und damit für das weitere Vorgehen von essenzieller Bedeutung. So kann die Kolonisation im Magen-Darm-Trakt vorliegen, aufgrund einer temporären Kontamination der Hände kann dennoch ein Screening der Hände positiv ausfallen. Die Ergebnisse von Abstrichen der Hände hängen stark von dem Einhalten der Händehygiene ab.

Ein Fall, der große mediale Aufmerksamkeit auf sich gezogen hat, war der Ausbruch von ESBL-produzierenden *Klebsiella pneumoniae* auf der neonatologischen Intensivstation

eines Bremer Krankenhauses in den Jahren 2009 bis 2012. Im Zuge des Ausbruchs waren 37 Patienten betroffen, 10 davon entwickelten eine Sepsis und 7 verstarben. Der Ausbruch wurde im Jahre 2011 entdeckt, die Autoren der Studie schließen allerdings aus den mikrobiologischen Befunden, dass der Erreger bereits seit 2008 endemisch gewesen sein muss. Die Neonatologie wurde initial temporär geschlossen und es erfolgte eine Desinfektion sowie ein Umbau der Station. Nachdem die Neonatologie Anfang 2012 erneut eröffnet wurde und kurze Zeit darauf der Bakterienstamm erneut nachgewiesen werden konnte, kam es zu der endgültigen Schließung der Neonatologie. Es folgte die intensive Aufarbeitung des Ausbruchs, u.a. durch die Einsetzung eines parlamentarischen Untersuchungsausschusses der Bürgerschaft Bremen und einer Untersuchung des Robert-Koch Institutes. Wiederholt kritisiert wurde der Personalschlüssel der neonatologischen Klinik, welcher „auf der neonatologischen Station des Klinikums Bremen-Mitte durchschnittlich überwiegend nicht erreicht“ wurde [80]. Weiter attestierte der parlamentarische Untersuchungsausschuss „erhebliche Mängel im Hygienemanagement“ [80], sowie eine mangelhafte Reinigung und Desinfektion.

Der Ausbruch und die hohe mediale Aufmerksamkeit, zog auch personelle Konsequenzen nach sich, so wurde dem Chefarzt der Kinderklinik, sowie später dem Chef des Klinikverbundes gekündigt. Auch die Staatsanwaltschaft leitete Ermittlungen wegen fahrlässiger Tötung gegen den Chefarzt ein, welche im Verlauf eingestellt wurden [81].

Im Zuge des Ausbruchs kam es zu einer hohen medialen Aufmerksamkeit, wobei immer wieder die Forderung nach Personalscreening laut wurde. Auch das Gesundheitsamt erwog ein Personalscreening in einer Begehung im Oktober 2011. Fünf Tage später erließ die Senatorin für Bildung, Wissenschaft und Gesundheit die Anordnung zum Personalscreening. Im Verlauf des Ausbruchs wurden 328 Mitarbeiter rektal gescreent. 293 dieser Mitarbeiter wurden bis zu drei Mal rektal gescreent. Insgesamt konnte der Ausbruchsstamm in keinem der Personalscreenings nachgewiesen werden. Die Quelle des Ausbruchs blieb unbekannt [82]. Die Autoren schlussfolgern, dass die wahrscheinlichste Art der Übertragung von Patient-zu-Patient erfolgt sein muss (z.B. über die Hände des Personals) [43]. Abschließend konnte keine persönlich verantwortliche Person für das Ausbruchsgeschehen ermittelt werden.

Fachrichtungen

Insbesondere bei Ausbrüchen auf Neugeborenen-Stationen und neonatologischen Intensivstationen wurden in unserem Review häufig Mitarbeiter als Infektionsquelle identifiziert (7 von 10 Ausbrüchen). Dies ist insofern bemerkenswert, da der Begriff „Neugeborenes“ nur den ersten Monat nach der Geburt umfasst, also einen sehr kurzen Zeitraum. Das kann folgende Ursachen haben:

- Diese kurze Phase ist eine besonders vulnerable Phase. Im Zuge von Frühgeburten ist das Immunsystem noch nicht voll entwickelt, wodurch es zu einer vorläufigen Immunsuppression kommt [83]. Hinzu kommt die häufige Gabe von Corticosteroiden, welche eine Immunsuppression weiter verstärken kann. Weiter kommt die invasive Therapie, durch z.B. die Beatmung, als deutlicher Risikofaktor für eine Infektion, hinzu. So fanden Thatrimontrichai et al. [84] das von 128 Patienten in einer neonatologischen Intensivstation 17 Neonaten eine beatmungsassoziierte Pneumonie entwickelt haben. Risikofaktoren für das Entwickeln einer Pneumonie war ein Geburtsgewicht < 750 g und die Nutzung von Sedativa.
- Hinzu kommt das Neugeborene noch kein eigenes Mikrobiom besitzen und somit die Chance für eine Besiedlung durch verschiedene Pathogene erhöht ist.
- Zusätzlich müssen gerade neugeborene Intensivpatienten sehr intensiv betreut werden, so dass viele Manipulationen an ihnen vorgenommen werden müssen. Das erhöht die Wahrscheinlichkeit der Übertragung von Infektionserregern.
- Insgesamt existiert im Bereich der Neonatologie eine besonders hohe Aufmerksamkeit für nosokomiale Infektionen und Ausbrüche, deshalb sind neonatologische Ausbrüche wahrscheinlich ohnehin überproportional in der „outbreak-database“ enthalten.
- Darüber hinaus erfolgen in den neonatologischen Intensivstationen sehr häufig Screening Untersuchungen auf verschiedene multiresistente Erreger, so dass auch per se eine höhere Wahrscheinlichkeit gegeben ist, Ausbrüche zu erkennen und erfolgreich zu untersuchen.

Die häufigsten Infektionen waren eine Sepsis und eine Wundinfektion. Da es sich bei den untersuchten Artikeln bei fünf Ausbrüchen um Intensivstationen handelte ist die hohe Anzahl an Septitiden erklärbar. Die Anzahl an Wundinfektionen ist auf die chirurgischen Ausbrüche zurückzuführen.

Screeningmethoden

Alternativ kann es aber sehr wohl nützlich sein, andere „Screeningmethoden“ für potentielle Carrier einzusetzen. Die in der Literatur gefundenen Ausbrüche, in denen Personal als Erregerquelle durch andere Untersuchungen identifiziert wurde, zeigen, dass zum Beispiel allein eine visuelle Kontrolle der Hände des Personals auf Onychomykosen, künstliche Fingernägel oder andere Risikofaktoren an den Händen nützlich sein kann. Selbstverständlich sollten sich dann im Verdachtsfall entsprechende mikrobiologische Kontrolluntersuchungen anschließen.

Eine Studie von Rubin aus dem Jahr 1988 [85] untersuchte die Unterschiede in der Anzahl an Bakterienkolonien bei OP Pfleger/erinnen mit künstlichen Fingernägeln im Vergleich zu Pflegern mit natürlichen Fingernägeln. Hierbei wurde ersichtlich, dass die Anzahl an isolierten Kolonien häufiger über 300 ist, als bei natürlichen Fingernägeln. Obwohl ihre Ergebnisse keine statistische Signifikanz erreichen, ist ein klarer Trend sichtbar. Eine Limitation der Studie ist die kleine Fallzahl von nur 20 Teilnehmern. Eine größer angelegte Studie bei Pottinger [86] ein Jahr später zeigt signifikante Unterschiede zwischen Pflegern mit künstlichen und natürlichen Fingernägeln. Es wurden 112 Pfleger gescreent, hiervon hatten 56 künstliche und 56 natürliche Fingernägel. Nach dem Händewaschen konnte eine höhere Anzahl an gramnegativen Stämmen bei Pflegern mit künstlichen Fingernägeln nachgewiesen werden als bei Pflegern mit natürlichen Fingernägeln.

Darüber hinaus ist bemerkenswert, dass die Bakterienstämme *Serratia*, *Acinetobacter* und *Pseudomonas* ausschließlich bei Pflegern mit künstlichen Fingernägeln gefunden wurden.

In 7 der 10 untersuchten Ausbrüche, in denen Personal die wahrscheinliche Infektionsquelle von Ausbrüchen mit gramnegativen Erregern in unserem Review war, (70%) befand sich die permanente Lokalisation des Erregers an den Händen. In zwei der Ausbrüche fand sich die Kolonisation unter künstlichen Fingernägeln, in einem Ausbruch unter langen Fingernägeln, in drei Ausbrüchen lag eine Onychomykose vor und in einem weiteren Fall fand die Kolonisation unterhalb eines Ringes statt. Bei diesen sieben Ausbrüchen ist die Quelle auf nicht-physiologische Zustände der Hände zurück zu führen. Mit dem Einhalten grundlegender Prinzipien [73,87–89] der Infektionsprävention (keine

künstlichen Fingernägel, keine Ringe) hätte diesen Ausbrüchen vorgebeugt werden können.

Schulz-Stübner et al. [90] präsentieren eine Auswertung der Daten des deutschen Beratungszentrums für Hygiene (BZH GmbH). In ihrer 94 Ausbrüche umfassenden Analyse betrachten sie Ausbrüche bei denen Personal involviert war. In der Auswertung wird deutlich, dass die Mehrzahl des betroffenen Personals eine Infektion zeigte (58%). In nur 23% kam es zu einer reinen Kolonisation, ohne dass die Betroffenen symptomatisch wurden. In 19% der untersuchten Ausbrüche kam es sowohl zu einer Kolonisation als auch zu einer Infektion. Die Autoren empfehlen Aufklärung über die Symptome einer Infektion und das Screenen nach Symptomen beim Personal. Das Screenen von Personal hingegen empfehlen die Autoren nur bei MRSA Ausbrüchen mit möglichen epidemiologischen Verbindungen zum Personal. Die Empfehlungen von Schulz-Stübner decken sich mit unseren Ergebnissen und unserer Schlussfolgerung.

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert-Koch Institutes nimmt zum Thema Personal Screening in ihren Empfehlungen zu Infektion oder Besiedlung mit gramnegativen Stäbchen nicht Stellung [91]. Diese Maßnahme entspricht somit auch nicht den Empfehlungen der KRINKO. In unserer Analyse handelte es sich bei sieben der zehn untersuchten Ausbrüche um neonatologische Stationen, bzw. Wöchnerinnen Stationen. In den Empfehlungen für neonatologische Intensivpflegepatienten findet sich die Empfehlung bei dem Finden von multiresistenten Erregern über ein Screening von Kontaktpersonen oder Mitpatienten in Absprache mit dem Hygienefachpersonal zu entscheiden. Jedoch findet sich auch hier keine Empfehlung zum Personalscreening [92].

Limitationen

Das systematische Review hat folgende Limitationen:

- Eine Limitation dieser Arbeit stellt die retrospektive Datenanalyse dar.
- Für die Untersuchung bezüglich des Personalscreenings konnten ausschließlich die Artikel eingeschlossen werden, die publiziert wurden und mit der vorgenommenen Suchstrategie gefunden werden konnten. Darüber hinaus kann es noch weitere relevante Ausbrüche geben, die nicht publiziert wurden oder die durch die Suchstrategie nicht erfasst wurden.
- Es gibt keine einheitlichen Standards zu den publizierten Artikeln. Demnach ist es möglich, dass verschiedene Artikel keine oder unvollständige Angaben zu Teilen der Ausbruchsuntersuchung gemacht haben. Generell sollten Ausbruchsbeschreibungen an Qualität gewinnen, da häufig wichtige Informationen fehlen [93,94]. Wir möchten hierbei zum Nutzen des ORION Statements anregen [25].
- Nur in einem Teil der Ausbrüche durch gramnegative Erreger wurde ein Personalscreening durchgeführt. Da es für dieses Screening keine Evidenz gibt, ist das auch vertretbar. Wegen der oben genannten nicht existierenden Systematik der Ausbruchpublikationen kann auch nicht sicher festgestellt werden, wie häufig ein Personalscreening durchgeführt wurde. Deshalb erfolgte eine Konzentration auf die Ausbrüche, in denen die Autoren selbst das Personal als Infektionsquelle angegeben haben.
- In den analysierten Ausbrüchen wurde zum Nachweis der Übereinstimmung zwischen Ausbruchsstamm und Screeningstamm vom Personal überwiegend die Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) eingesetzt. Wesentlich genauer ist die Methode des whole genome sequencing (WGS). Dies liegt vor allem an der zeitlichen Verteilung der Ausbrüche. Eine genotypische Untersuchung nach heutigem Standard würde WGS beinhalten. WGS führt zu einer höheren Diskriminierung, sodass bei Einsatz dieser Methode sich ggf. die Anzahl der Übertragungsereignisse reduziert hätte.

Schlussfolgerung

Das rektale Screening bei Ausbrüchen durch gramnegative Erreger, insbesondere auch multiresistenter gramnegativer Erreger, wird nicht empfohlen, da das Personal in nur 10 von 1196 (0,84%) der untersuchten Ausbrüche die Erregerquelle war und in nur zwei Fällen (0,17%) eine rektale Kolonisierung die Quelle des Ausbruchs darstellte.

Stattdessen sollten die Mitarbeiter regelmäßig, aber vor allem im Falle eines Ausbruchs auf nicht-physiologische Zustände der Hände (Onychomykosen, künstliche oder lange Fingernägel) untersucht werden. Eine Inspektion der Hände des Personals ist eine kostengünstigere und wesentlich effektivere Methode als das rektale Personalscreening. Während Personalscreening bei *S.aureus* sinnvoll sein kann, gibt es aktuell keine Evidenz in der Literatur, um ein rektales Personalscreening bei Ausbrüchen durch gramnegative Erreger durchzuführen. Vielmehr sollte auf die Einhaltung von Händehygiene geachtet werden und ob das Personal ein mögliches Reservoir an den Händen trägt (Onychmykose, künstliche Fingernägel, Ringe). Das rektale Personalscreening kann zu erheblicher Unruhe innerhalb des Teams führen und kostet darüber hinaus unnötig Zeit und Ressourcen.

Literaturverzeichnis

1. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert Koch-Institut. Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen). 2017 [zitiert 25. April 2019]. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/KISS_Definitionen_E-Book_Neuaufgabe_06_2017.pdf
2. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, Jans B, Hopkins S, Hansen S, Lyytikäinen O, Reilly J, Deptula A, Zingg W, Plachouras D, Monnet DL, The Healthcare-Associated Infections Prevalence Study Group. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(46).
3. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank H-P, Ducomble T, Haller S, Harder T, Klingeberg A, Sixtensson M, Velasco E, Weiß B, Kramarz P, Monnet DL, Kretzschmar ME, Suetens C. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med.* Oktober 2016;13(10):e1002150.
4. Gastmeier P, Geffers C. Nosocomial infections in Germany. What are the numbers, based on the estimates for 2006? *Dtsch Med Wochenschr.* Mai 2008;133(21):1111–5.
5. Gastmeier P, Kampf G, Wischniewski N, Hauer T, Schulgen G, Schumacher M, Daschner F, Rüden H. Prevalence of nosocomial infections in representative German hospitals. *J Hosp Infect.* Januar 1998;38(1):37–49.
6. Behnke M, Aghdassi SJ, Hansen S, Diaz LAP, Gastmeier P, Piening B. The Prevalence of Nosocomial Infection and Antibiotic Use in German Hospitals. *Dtsch Arztebl Int.* 15. Dezember 2017;114(50):851–7.

7. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL, Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* Januar 2019;19(1):56–66.
8. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the Human Microbiome. *Nutr Rev.* August 2012;70(Suppl 1):S38–44.
9. Wetzker W, Walter J, Bunte-Schönberger K, Schwab F, Behnke M, Gastmeier P, Reichardt C. Hand Rub Consumption Has Almost Doubled in 132 German Hospitals Over 9 Years. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(7):870–2.
10. Grundmann H, Bärwolff S, Tami A, Behnke M, Schwab F, Geffers C, Halle E, Göbel UB, Schiller R, Jonas D, Klare I, Weist K, Witte W, Beck-Beilecke K, Schumacher M, Rüden H, Gastmeier P. How many infections are caused by patient-to-patient transmission in intensive care units? *Crit Care Med.* Mai 2005;33(5):946–51.
11. Mellmann A, Bletz S, Böking T, Kipp F, Becker K, Schultes A, Prior K, Harmsen D. Real-Time Genome Sequencing of Resistant Bacteria Provides Precision Infection Control in an Institutional Setting. *J Clin Microbiol.* 2016;54(12):2874–81.
12. Price JR, Cole K, Bexley A, Kostiou V, Eyre DW, Golubchik T, Wilson DJ, Crook DW, Walker AS, Peto TEA, Llewelyn MJ, Paul J, Modernising Medical Microbiology informatics group. Transmission of *Staphylococcus aureus* between health-care workers, the environment, and patients in an intensive care unit: a longitudinal cohort study based on whole-genome sequencing. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):207–14.
13. Robert Koch-Institut. RKI - Ausbrüche von Infektionskrankheiten. 2018 [zitiert 22. Juni 2019]. Verfügbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Ausbrueche/Ausbrueche_node.html

14. Wenzel RP, Thompson RL, Landry SM, Russell BS, Miller PJ, Ponce de Leon S, Miller GB. Hospital-acquired infections in intensive care unit patients: an overview with emphasis on epidemics. *Infect Control*. Oktober 1983;4(5):371–5.
15. Haley RW, Tenney JH, Lindsey JO, Garner JS, Bennett JV. How frequent are outbreaks of nosocomial infection in community hospitals? *Infect Control*. Juni 1985;6(6):233–6.
16. Robert Koch-Institut. RKI - Nosokomiale Ausbrüche. 2016 [zitiert 25. April 2019]. Verfügbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Ausbrueche/nosokomial/nosokomiale_Ausbrueche_node.html
17. Haller S, Eckmanns T, Benzler J, Tolksdorf K, Claus H, Gilsdorf A, Sin MA. Results from the first 12 months of the national surveillance of healthcare associated outbreaks in Germany, 2011/2012. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e98100.
18. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017. Robert Koch-Institut, Berlin, 2018.
19. Infektionsepidemiologisches Jahrbuchmeldepflichtiger Krankheiten für 2012. Robert Koch-Institut, Berlin, 2013.
20. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016. Robert Koch-Institut, Berlin, 2017.
21. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015. Robert Koch-Institut, Berlin, 2016.
22. Infektionsepidemiologisches Jahrbuchmeldepflichtiger Krankheiten für 2014. Robert Koch-Institut, Berlin, 2015.
23. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2013. Robert Koch-Institut, Berlin, 2014.
24. Schwab F, Geffers C, Piening B, Haller S, Eckmanns T, Gastmeier P. How many outbreaks of nosocomial infections occur in German neonatal intensive care units annually? *Infection*. Februar 2014;42(1):73–8.

25. Stone SP, Cooper BS, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, Duckworth G, Lai R, Ebrahim S, Brown EM, Wiffen PJ, Davey PG. The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection. *Lancet Infect Dis*. April 2007;7(4):282–8.
26. Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Outbreak Database - About. [zitiert 22. Juni 2019]. Verfügbar unter: <https://www.outbreak-database.com/About.aspx>
27. Bundesministerium für Gesundheit. DART 2020 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. Bundesgesundheitsministerium. [zitiert 23. Juni 2019]. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/antibiotika-resistenzstrategie.html>
28. Maechler F, Geffers C, Schwab F, Peña Diaz L-A, Behnke M, Gastmeier P. [Development of antimicrobial resistance in Germany : What is the current situation?]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. April 2017;112(3):186–91.
29. Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F. Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI). *Dtsch Arztebl Int*. 15 2017;114(50):858–65.
30. Pfeifer Y, Eller C. Aktuelle Daten und Trends zur β -Lactam-Resistenz bei gramnegativen Infektionserregern. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. November 2012;55(11–12):1405–9.
31. Albrich WC, Harbarth S. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? *Lancet Infect Dis*. Mai 2008;8(5):289–301.
32. Ulrich N, Gastmeier P, Vonberg R-P. Effectiveness of healthcare worker screening in hospital outbreaks with gram-negative pathogens: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:36.

33. Kanerva M, Blom M, Tuominen U, Kolho E, Anttila V-J, Vaara M, Virolainen-Julkunen A, Lyytikäinen O. Costs of an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. Mai 2007;66(1):22–8.
34. Otter JA, Burgess P, Davies F, Mookerjee S, Singleton J, Gilchrist M, Parsons D, Brannigan ET, Robotham J, Holmes AH. Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: an economic evaluation from a hospital perspective. *Clin Microbiol Infect*. März 2017;23(3):188–96.
35. Möhl S. Tote Frühchen in Bremen: Quelle für Todes-Keim war die Desinfektionsanlage. 8. Juni 2012 [zitiert 7. Juli 2019]; Verfügbar unter: <https://www.welt.de/vermishtes/weltgeschehen/article106446650/Quelle-fuer-Todes-Keim-war-die-Desinfektionsanlage.html>
36. Vonberg R-P, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Zuschneid I, Ruden H, Behnke M, Gastmeier P. How often do asymptomatic healthcare workers cause methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreaks? A systematic evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Oktober 2006;27(10):1123–7.
37. Stapleton PJM, Murphy M, McCallion N, Brennan M, Cunney R, Drew RJ. Outbreaks of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in neonatal intensive care units: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Januar 2016;101(1):F72-78.
38. Otter JA, Mutters NT, Tacconelli E, Gikas A, Holmes AH. Controversies in guidelines for the control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in EU countries. *Clin Microbiol Infect*. Dezember 2015;21(12):1057–66.
39. Warnke P, Johanna Pohl FP, Kundt G, Podbielski A. Screening for Gram-negative bacteria: Impact of preanalytical parameters. *Sci Rep*. 27 2016;6:30427.
40. Thouverez M, Talon D, Bertrand X. Control of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase in intensive care units: rectal screening may not be needed in non-epidemic situations. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Oktober 2004;25(10):838–41.

41. Buehlmann M, Fankhauser H, Laffer R, Bregenzer T, Widmer AF. The inguinal skin: an important site of colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol*. April 2010;31(4):427–8.
42. Vonberg R-P, Weitzel-Kage D, Behnke M, Gastmeier P. Worldwide Outbreak Database: the largest collection of nosocomial outbreaks. *Infection*. Februar 2011;39(1):29–34.
43. Haller S, Eller C, Hermes J, Kaase M, Steglich M, Radonić A, Dabrowski PW, Nitsche A, Pfeifer Y, Werner G, Wunderle W, Velasco E, Abu Sin M, Eckmanns T, Nübel U. What caused the outbreak of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit, Germany 2009 to 2012? Reconstructing transmission with epidemiological analysis and whole-genome sequencing. *BMJ Open*. 11. Mai 2015;5(5):e007397.
44. Patterson JE, Vecchio J, Pantelick EL, Farrel P, Mazon D, Zervos MJ, Hierholzer WJ. Association of contaminated gloves with transmission of *Acinetobacter calcoaceticus* var. *anitratus* in an intensive care unit. *Am J Med*. November 1991;91(5):479–83.
45. Go ES, Urban C, Burns J, Kreiswirth B, Eisner W, Mariano N, Mosinka-Snipas K, Rahal JJ. Clinical and molecular epidemiology of acinetobacter infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet*. 12. November 1994;344(8933):1329–32.
46. Roberts SA, Findlay R, Lang SD. Investigation of an outbreak of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care burns unit. *J Hosp Infect*. Juli 2001;48(3):228–32.
47. Tena D, Martínez NM, Oteo J, Sáez D, Vindel A, Azañedo ML, Sánchez L, Espinosa A, Cobos J, Sánchez R, Otero I, Bisquert J. Outbreak of multiresistant OXA-24- and OXA-51-producing *Acinetobacter baumannii* in an internal medicine ward. *Jpn J Infect Dis*. 2013;66(4):323–6.
48. McDonald LC, Walker M, Carson L, Arduino M, Agüero SM, Gomez P, McNeil P, Jarvis WR. Outbreak of *Acinetobacter* spp. bloodstream infections in a nursery

- associated with contaminated aerosols and air conditioners. *Pediatr Infect Dis J*. August 1998;17(8):716–22.
49. Archibald LK, Ramos M, Arduino MJ, Aguero SM, Deseda C, Banerjee S, Jarvis WR. *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas aeruginosa* polymicrobial bloodstream infections traced to extrinsic contamination of a dextrose multidose vial. *J Pediatr*. November 1998;133(5):640–4.
50. Ehrenkranz NJ, Pfaff SJ. Mediastinitis complicating cardiac operations: evidence of postoperative causation. *Rev Infect Dis*. Oktober 1991;13(5):803–14.
51. van Nierop WH, Duse AG, Stewart RG, Bilgeri YR, Koornhof HJ. Molecular epidemiology of an outbreak of *Enterobacter cloacae* in the neonatal intensive care unit of a provincial hospital in Gauteng, South Africa. *J Clin Microbiol*. Oktober 1998;36(10):3085–7.
52. Afza M, Hawker J, Thurston H, Gunn K, Orendi J. An outbreak of *Escherichia coli* O157 gastroenteritis in a care home for the elderly. *Epidemiol Infect*. Dezember 2006;134(6):1276–81.
53. Ryder RW, Buxton AE, Wachsmuth IK, Mason E, Barrett FF. Heat-stable enterotoxigenic *Escherichia coli* and necrotizing enterocolitis: lack of an association. *J Pediatr*. August 1977;91(2):302–3.
54. Taneja N, Das A, Raman Rao DSV, Jain N, Singh M, Sharma M. Nosocomial outbreak of diarrhoea by enterotoxigenic *Escherichia coli* among preterm neonates in a tertiary care hospital in India: pitfalls in healthcare. *J Hosp Infect*. März 2003;53(3):193–7.
55. Curie K, Speller DC, Simpson RA, Stephens M, Cooke DI. A hospital epidemic caused by gentamicin-resistant *Klebsiella aerogenes*. *J Hyg (Lond)*. Februar 1978;80(1):115–23.
56. Lebessi E, Dellagrammaticas H, Tassios PT, Tzouveleki LS, Ioannidou S, Foustoukou M, Legakis NJ. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit in the high-prevalence area of Athens, Greece. *J Clin Microbiol*. März 2002;40(3):799–804.

57. Coovadia YM, Johnson AP, Bhana RH, Hutchinson GR, George RC, Hafferjee IE. Multiresistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal nursery: the importance of maintenance of infection control policies and procedures in the prevention of outbreaks. *J Hosp Infect.* November 1992;22(3):197–205.
58. Fukigai S, Alba J, Kimura S, Iida T, Nishikura N, Ishii Y, Yamaguchi K. Nosocomial outbreak of genetically related IMP-1 beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a general hospital in Japan. *Int J Antimicrob Agents.* März 2007;29(3):306–10.
59. Gupta A, Della-Latta P, Todd B, San Gabriel P, Haas J, Wu F, Rubenstein D, Saiman L. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. *Infect Control Hosp Epidemiol.* März 2004;25(3):210–5.
60. Cassettari VC, Silveira IR da, Balsamo AC, Franco F. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an intermediate-risk neonatal unit linked to onychomycosis in a healthcare worker. *J Pediatr (Rio J).* August 2006;82(4):313–6.
61. Boszczowski I, Nicoletti C, Puccini DMT, Pinheiro M, Soares RE, Van der Heijden IM, Costa SF, Barone AA, Levin AS. Outbreak of extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in a neonatal intensive care unit related to onychomycosis in a health care worker. *Pediatr Infect Dis J.* Juli 2005;24(7):648–50.
62. Yan JJ, Ko WC, Tsai SH, Wu HM, Wu JJ. Outbreak of infection with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying bla(IMP-8) in a university medical center in Taiwan. *J Clin Microbiol.* Dezember 2001;39(12):4433–9.
63. Cassettari VC, da Silveira IR, Dropa M, Lincopan N, Mamizuka EM, Matté MH, Matté GR, Menezes PR. Risk factors for colonisation of newborn infants during an outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an intermediate-risk neonatal unit. *J Hosp Infect.* April 2009;71(4):340–7.
64. Nair D, Gupta N, Kabra S, Ahuja RB, Prakash SK. *Salmonella senftenberg*: a new pathogen in the burns ward. *Burns.* Dezember 1999;25(8):723–7.

65. Zawacki A, O'Rourke E, Potter-Bynoe G, Maccone A, Harbarth S, Goldmann D. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia and bloodstream infection associated with intermittent otitis externa in a healthcare worker. *Infect Control Hosp Epidemiol.* Dezember 2004;25(12):1083–9.
66. Falcão DP, Mendonça CP, Scarrasso A, De Almeida BB, Hart L, Farmer LH, Farmer JJ. Nursery outbreak of severe diarrhoea due to multiple strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet.* 1. Juli 1972;2(7766):38–40.
67. Widmer AF, Wenzel RP, Trilla A, Bale MJ, Jones RN, Doebbeling BN. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a surgical intensive care unit: probable transmission via hands of a health care worker. *Clin Infect Dis.* März 1993;16(3):372–6.
68. McNeil SA, Nordstrom-Lerner L, Malani PN, Zervos M, Kauffman CA. Outbreak of sternal surgical site infections due to *Pseudomonas aeruginosa* traced to a scrub nurse with onychomycosis. *Clin Infect Dis.* 1. August 2001;33(3):317–23.
69. Kienitz M. [Outbreaks and sporadic cases of enteritis due to *pseudomonas aeruginosa* in premature babies and infants (author's transl)]. *Infection.* 1979;7 Suppl 2:S231-235.
70. Moolenaar RL, Crutcher JM, San Joaquin VH, Sewell LV, Hutwagner LC, Carson LA, Robison DA, Smithee LM, Jarvis WR. A prolonged outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: did staff fingernails play a role in disease transmission? *Infect Control Hosp Epidemiol.* Februar 2000;21(2):80–5.
71. Sebert ME, Manning ML, McGowan KL, Alpern ER, Bell LM. An outbreak of *Serratia marcescens* bacteremia after general anesthesia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* Dezember 2002;23(12):733–9.
72. Wilhelmi I, Bernaldo de Quirós JC, Romero-Vivas J, Duarte J, Rojo E, Bouza E. Epidemic outbreak of *Serratia marcescens* infection in a cardiac surgery unit. *J Clin Microbiol.* Juli 1987;25(7):1298–300.

73. Jepson AP, McDougall C, Clark A, Bateman A, Williamson G, Kaufmann ME. Finger rings should be removed prior to scrubbing. *J Hosp Infect.* Oktober 2006;64(2):197–8.
74. de Vries JJC, Baas WH, van der Ploeg K, Heesink A, Degener JE, Arends JP. Outbreak of *Serratia marcescens* colonization and infection traced to a healthcare worker with long-term carriage on the hands. *Infect Control Hosp Epidemiol.* November 2006;27(11):1153–8.
75. Passaro DJ, Waring L, Armstrong R, Bolding F, Bouvier B, Rosenberg J, Reingold AW, McQuitty M, Philpott SM, Jarvis WR, Werner SB, Tompkins LS, Vugia DJ. Postoperative *Serratia marcescens* wound infections traced to an out-of-hospital source. *J Infect Dis.* April 1997;175(4):992–5.
76. Mutton KJ, Brady LM, Harkness JL. *Serratia* cross-infection in an intensive therapy unit. *J Hosp Infect.* März 1981;2(1):85–91.
77. Sisson PR, Freeman R, Gould FK, Lightfoot NF. Strain differentiation of nosocomial isolates of *Pseudomonas aeruginosa* by pyrolysis mass spectrometry. *J Hosp Infect.* Oktober 1991;19(2):137–40.
78. Huttner BD, de Lastours V, Wassenberg M, Maharshak N, Mauris A, Galperine T, Zanichelli V, Kapel N, Bellanger A, Olearo F, Duval X, Armand-Lefevre L, Carmeli Y, Bonten M, Fantin B, Harbarth S, R-Gnosis WP3 study group. A 5-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* Juli 2019;25(7):830–8.
79. Decker BK, Lau AF, Dekker JP, Spalding CD, Sinaii N, Conlan S, Henderson DK, Segre JA, Frank KM, Palmore TN. Healthcare personnel intestinal colonization with multidrug-resistant organisms. *Clin Microbiol Infect.* Januar 2018;24(1):82.e1-82.e4.
80. Bürgerschaft Bremen. parlamentarischer Untersuchungsausschuss Bürgerschaft Bremen Krankenhauskeime. 2012 [zitiert 3. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.bremische->

- buergerschaft.de/fileadmin/user_upload/Dateien/UA_Krankenhauskeime/EndfassungBericht%20mit%20Minderheitenvoten.pdf
81. Nordwest-Zeitung. Keim-Skandal: Ermittlungen gegen Klinik-Chef eingestellt. 2013 [zitiert 9. August 2019]. Verfügbar unter:
https://www.nwzonline.de/blaulicht/ermittlungen-gegen-klinik-chef-eingestellt_a_3,0,2874038964.html
 82. Robert Koch-Institut. Nosokomialer Ausbruch durch ESBL-bildende *Klebsiella pneumoniae* im Zentrum für Kinderheilkunde Klinikum Bremen-Mitte 2011-2012. 2013 [zitiert 20. Dezember 2018]. Verfügbar unter:
https://www.gesundheit.bremen.de/sixcms/media.php/13/10-2013-Abschlussbericht_Bremen.pdf
 83. Melville JM, Moss TJM. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci.* 2013;7:79.
 84. Thatrimontrichai A, Rujeerapaiboon N, Janjindamai W, Dissaneevate S, Maneenil G, Kritsaneepaiboon S, Tanaanantarak P. Outcomes and risk factors of ventilator-associated pneumonia in neonates. *World J Pediatr.* August 2017;13(4):328–34.
 85. Rubin DM. Prosthetic fingernails in the OR. A research study. *AORN J.* April 1988;47(4):944–5, 948.
 86. Pottinger J, Burns S, Manske C. Bacterial carriage by artificial versus natural nails. *Am J Infect Control.* Dezember 1989;17(6):340–4.
 87. Trick WE, Vernon MO, Hayes RA, Nathan C, Rice TW, Peterson BJ, Segreti J, Welbel SF, Solomon SL, Weinstein RA. Impact of ring wearing on hand contamination and comparison of hand hygiene agents in a hospital. *Clin Infect Dis.* 1. Juni 2003;36(11):1383–90.
 88. Woodhead K, Taylor EW, Bannister G, Chesworth T, Hoffman P, Humphreys H. Behaviours and rituals in the operating theatre. A report from the Hospital Infection Society Working Party on Infection Control in Operating Theatres. *J Hosp Infect.* August 2002;51(4):241–55.

89. Kelsall NKR, Griggs RKL, Bowker KE, Bannister GC. Should finger rings be removed prior to scrubbing for theatre? *J Hosp Infect.* April 2006;62(4):450–2.
90. Schulz-Stübner S, Reska M, Schaumann R. Affected healthcare workers during outbreaks: A report from the German consulting center for infection control (BZH) outbreak registry. *Infect Control Hosp Epidemiol.* Januar 2019;40(1):113–5.
91. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* Oktober 2012;55(10):1311–54.
92. Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 5. Oktober 2007;50(10):1265–303.
93. Vonberg R-P, Gastmeier P. Quality of outbreak descriptions in medical literature. *Lancet Infect Dis.* November 2007;7(11):699–700.
94. Wieland K, Chhatwal P, Vonberg R-P. Outbreak reporting a decade after ORION: where do we stand? *Lancet Infect Dis.* 2017;17(5):476.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nikos Konstantin Ulrich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Nosokomiale Infektionen – Quellen, Transmissionswege und Gegenmaßnahmen nach Analyse von Ausbruchsuntersuchungen: Zur Effektivität von Personalscreening bei nosokomialen Ausbrüchen mit gramnegativen Erregern 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) 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. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Nikos Konstantin Ulrich hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Nikos Ulrich, Petra Gastmeier, Ralf-Peter Vonberg, Effectiveness of healthcare worker screening in hospital outbreaks with gram-negative pathogens: a systematic review., Antimicrob Resist Infect Control., 2018

Beitrag im Einzelnen:

Nikos Konstantin Ulrich hat die Daten gesammelt und extrahiert. Der Autor hat die statistische Auswertung vorgenommen, sowie bei der Interpretation der Daten mitgewirkt. Der Autor hat Tabelle 1, sowie Abbildung 1 und 2 des Artikels erstellt. Der Autor hat die Abschnitte ‚Abstract‘, ‚Methods‘, ‚Results‘ und ‚Discussion‘ verfasst. Bei dem Abschnitt ‚Introduction‘ hat der Autor mitgewirkt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

- Ulrich N, Vonberg RP, Gastmeier P. Outbreaks caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hematology and oncology departments: A systematic review. *Heliyon*. 2017 Dec;3(12) e00473. doi:10.1016/j.heliyon.2017.e00473. PMID: 29322099; PMCID: PMC5753762.
- Ulrich N, Gastmeier P. Where is the difference between an epidemic and a high endemic level with respect to nosocomial infection control measures? An analysis based on the example of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hematology and oncology departments. *GMS Hyg Infect Control*. 2017;12 Doc14. doi:10.3205/dgkh000299. PMID: 28890862; PMCID: PMC5574254.
- Ulrich N, Gastmeier P, Vonberg RP. Effectiveness of healthcare worker screening in hospital outbreaks with gram-negative pathogens: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7 36. doi:10.1186/s13756-018-0330-4. PMID: 29556377; PMCID: PMC5845297.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Gastmeier, die mich in das Institut aufgenommen hat und freundlicherweise die Betreuung meiner Promotion übernommen hat. Sie hatten immer ein offenes Ohr für mich und haben mir stets mit Rat und vielen guten Worten zur Seite gestanden. Vielen Dank dafür!

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, welche mich während den letzten, sehr intensiven Jahren, begleitet haben.

Im Besonderen möchte ich mich bei meiner Mutter bedanken, die, obwohl sie nicht am Schreiben der Arbeit beteiligt war, mir den Rückhalt und die Unterstützung gegeben hat, diese Promotion zu verwirklichen.