

**-Abschlussbericht-**  
(Datenstand vom 16.05.2012)  
Nosokomialer Ausbruch durch  
ESBL-bildende *Klebsiella pneumoniae*  
im Zentrum für Kinderheilkunde  
Klinikum Bremen-Mitte

**2011-2012**

Vorgelegt Oktober 2013

Robert Koch-Institut

Berlin

## Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung .....	5
2	Einleitung .....	6
3	Hintergrund .....	6
3.1	ESBL-bildende <i>Klebsiella-pneumoniae</i> .....	6
3.2	Ausbrüche auf neonatologischen Intensivstationen .....	7
3.3	Klinikum Bremen-Mitte .....	8
3.3.1	Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin .....	8
3.3.2	Allgemeine Hygiene, Krankenhaus- und Umwelthygiene und Mikrobiologie .....	9
4	Ziele der Untersuchung .....	10
5	Methoden .....	10
5.1	Epidemiologische Ausbruchsuntersuchung .....	10
5.1.1	Falldefinition und Fallsuche .....	10
5.1.2	Datenerhebung und Dateneingabe .....	11
5.1.3	Deskriptive Zusammenfassung der Falldaten .....	12
5.1.4	Analyse der Fallgruppen .....	12
5.1.5	Kohortenstudie 2011 .....	12
5.1.6	Zeitgleicher stationärer Aufenthalt der Fälle (epidemiologischer Link) .....	13
5.1.7	Kohortenstudie zu den neu aufgetretenen Fällen im Februar 2012 .....	14
5.2	Laboruntersuchungen .....	15
5.3	Stationsbelegung/Personalbesetzung .....	18
5.4	Umgebungsuntersuchungen, Stationsbegehungen .....	18
5.5	Personalscreening .....	19
6	Ergebnisse .....	19
6.1	Epidemiologische Ausbruchsuntersuchung .....	19
6.1.1	Fallsuche .....	19
6.1.2	Datenerhebung .....	20
6.1.3	Deskriptive Zusammenfassung der Falldaten .....	20
6.1.4	Analyse der Fallgruppen .....	23
6.1.5	Kohortenstudie 2011 .....	24
6.1.1	Zeitgleicher stationärer Aufenthalt der Fälle (epidemiologischer Link) .....	25
6.1.2	Kohortenstudie 2012 .....	25
6.2	Laborergebnisse .....	30
6.3	Stationsbelegung/Personalbesetzung .....	30
6.4	Umgebungsuntersuchungen, Stationsbegehungen und Pflegebeobachtungen .....	32
6.5	Personalscreening .....	33
7	Diskussion .....	35
7.1	Epidemiologische Ausbruchsuntersuchung .....	35
7.1.1	Deskriptive Zusammenfassung der Fälle .....	35
7.1.2	Analyse der Fallgruppen .....	36
7.1.3	Kohortenstudie 2011 .....	37
7.1.4	Zeitliche Überschneidung der stationären Aufenthalte .....	38
7.1.5	Kohortenstudie 2012 .....	39
7.2	Stationsbelegung und Personalbesetzung .....	40
7.3	Quelle und Übertragungsweg .....	41
8	Schlussfolgerung .....	44
9	Literatur .....	45

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geburtsgewicht der Fallgruppen; 1= bekannte Fälle (15), 2=identifiziert mittels retrospektiver Fallsuche (6), 3=identifiziert mittels prospektiver Fallsuche (14) .....	23
Abbildung 2: Gestationsalter der Fallgruppen; 1= bekannte Fälle (15), 2=identifiziert mittels retrospektiver Fallsuche (6), 3=identifiziert mittels prospektiver Fallsuche (14) .....	24
Abbildung 3: Verteilung der Fälle im Verlauf des Ausbruchs im Februar 2012 nach Datum des Erstnachweises .....	26
Abbildung 4: Verhältnis Patienten zu Pflegepersonal in 2012, Station 4027, dabei in gelb Version 7 in blau Version 8. ....	32

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Personendaten der 35 extrahierten Fälle, kontinuierliche Variablen.....	22
Tabelle 2: Personendaten und ausgewählte Expositionen der 35 extrahierten Fälle, kategoriale Variablen; Auswertung jeweils bis zum ersten Nachweis des Ausbruchserregers .....	22
Tabelle 3: Personendaten der Kohorte 2012 (N=20); kategoriale Variablen .....	27
Tabelle 4: Personendaten der Kohorte 2012 (Fälle n=5, Nicht-Fälle n=15); kontinuierliche Variablen .....	28
Tabelle 5: Ausgewählte Expositionen, Kohortenstudie 2012, N=20 .....	29
Tabelle 6: Durchschnittswerte des Patienten zu Pflegepersonal-Verhältnis pro Schicht der vom Klinikum übersandten Version 6 (01.01.2010-01.11.2011) für die Jahre 2010 und 2011.....	31

## Abkürzungsverzeichnis

CI	Konfidenzintervall
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
EKG	Elektrokardiografie
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Laktamase
GA	Gesundheitsamt
MiQ	Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik
MLST	Multilocus Sequence Typing-Schema
NEO-KISS	Surveillance System nosokomialer Infektionen für Frühgeborene auf Intensivstationen
NRZ	Nationales Referenzzentrum
PAW	Prüfanweisung

PCR	Polymerase Chain Reaction
PFGE	Pulsfeld-Gelelektrophorese
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SSW	Schwangerschaftswoche

## 1 Zusammenfassung

Der folgende Bericht beruht auf dem Datenstand vom 16.05.2012 und stellt den Abschlussbericht zu den Untersuchungen des Robert Koch-Instituts (RKI) dar.

Das RKI wurde erstmals am 01.11.2011 durch die Senatorin für Bildung, Wissenschaft und Gesundheit, Bremen zur Unterstützung des Gesundheitsamtes bei einer Ausbruchsuntersuchung durch Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-(ESBL)-bildende *Klebsiella pneumoniae* im Zentrum für Kinderheilkunde des Klinikums Bremen-Mitte eingeladen. Vom 02.11. bis 08.11.2011 sowie vom 24.02. bis 25.02.2012 und 01.03. bis 02.03.2012 war jeweils ein Team des RKI vor Ort, in den übrigen Zeiten arbeiteten RKI-Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von Berlin aus in enger Zusammenarbeit mit der Klinik, der Senatsstelle und dem Gesundheitsamt Bremen an der Ausbruchsuntersuchung.

Das gesamte Ausbruchsgeschehen umfasst mehrere Stationen einschließlich einer kinderchirurgischen Station; der Fokus des Ausbruchs scheint auf der Frühgeborenenstation 4027 im Gebäude der Frauenklinik gelegen zu haben.

Dem Ausbruchsgeschehen konnten insgesamt 37 Fälle zugeordnet werden, wobei der vermeintliche Primärfall auf das Jahr 2009 zurückgeführt werden konnte. Von 33 Fällen konnten die Isolate in der Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) dem Ausbruch mit großer Wahrscheinlichkeit zugeordnet werden, für vier weitere Fälle mit Labornachweis ESBL-bildender Klebsiellen steht kein Isolat zur Typisierung zur Verfügung, diese werden als wahrscheinliche Fälle gezählt.

Von 35 Fällen standen Daten zur Analyse zu Verfügung. 10 Fälle hatten eine Sepsis mit *Klebsiella pneumoniae*-Nachweis in der Blutkultur. 7 Fälle waren verstorben.

Das Geburtsgewicht der Fälle lag im Median bei 1245 g und die Geburt fand im Median in der 30+2 Schwangerschaftswoche statt. Das Lebensalter bei Erstnachweis von ESBL-*Klebsiella-pneumoniae* lag im Median bei 22 Tagen (Spanne zwischen 2-445 Lebenstage).

Im Rahmen der durchgeführten Umgebungsuntersuchungen wurde der Ausbruchsstamm auf einer Windelwaage, auf einer Hand von Personal nach Kontakt zu einem Kind mit *Klebsiella pneumoniae* Nachweis, an einem Kanülenabwurf, auf dem Schnuller eines Kindes mit *Klebsiella pneumoniae* Nachweis, einem Flaschenwärmer und auf der Innenseite eines Einmalhandschuhkartons identifiziert. Die Auswertungen sind am ehesten mit einer protrahierten Person-zu-Person Übertragung vereinbar. Dafür sprechen unter anderem die Befunde aus den Erregertypisierungen (sehr ähnliche aber nicht identische Isolate bei verschiedenen Kindern), die Keimnachweise bei Umgebungsuntersuchungen, die Epidemiologie des Ausbruchs (sich überlappenden stationären Aufenthalte der Fälle) und dass kein Risikofaktor identifiziert werden konnte, der die die Mehrzahl der Fälle erklären könnte. Die ursprüngliche Herkunft des Ausbruchsstammes von ESBL-*Klebsiella-*

*pneumoniae* ist nicht mehr feststellbar. Auch Ursachen für das Wiederauftreten des Erregers auf der Station 4027 nach der Renovierung konnten nicht eindeutig geklärt werden.

## 2 Einleitung

Dieser Abschlussbericht stellt das Ausbruchsgeschehen mit Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-(ESBL)-bildenden *Klebsiella pneumoniae* im Zentrum für Kinderheilkunde in Bremen 2011 und 2012 bis zum Datenstand 16.05.2012 dar und wurde aus Sicht des Robert Koch-Instituts (RKI) verfasst. Im Abschlussbericht werden Aktualisierungen gegenüber dem Zwischenbericht, neue Erkenntnisse und das gesamte Ausbruchsgeschehen bis zum 16.05.2012 dargestellt. Die Senatorin für Bildung, Wissenschaft und Gesundheit, Bremen hat am 01.11.2011 und erneut am 24.2.2012 das RKI eingeladen, das Gesundheitsamt (GA) bei der Untersuchung einer Häufung von ESBL-bildenden *Klebsiella pneumoniae*-Fällen auf der neonatologischen Intensivstation im Gebäude der Frauenklinik des Klinikums Bremen-Mitte zu unterstützen. Ein Team des RKI nahm seine Arbeit erstmals am 02.11.2011 in Bremen auf und war bis 08.11.2011 vor Ort. Seit dem 09.11.2011 arbeiteten RKI-Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von Berlin aus in Zusammenarbeit mit der Klinik, der Senatsstelle und dem Gesundheitsamt Bremen weiter an der Ausbruchsauflklärung. Vom 24.02.2012 bis zum 25.02.2012 und vom 01.03. bis 02.03.2012 war ebenfalls jeweils ein Team des RKI zur epidemiologischen Ausbruchsuntersuchung vor Ort, da es erneut zum Nachweis des Erregers bei Patientinnen und Patienten gekommen war.

Das RKI hat eine aufklärende und beratende Funktion und unterstützt die zuständigen Gesundheitsbehörden bei der Bewältigung des Ausbruchs.

In diesem Abschlussbericht sind, sofern nicht anders angegeben, nur Informationen berücksichtigt, die dem RKI bis zum 16.05.2012 vorgelegen haben.

## 3 Hintergrund

### 3.1 ESBL-bildende *Klebsiella-pneumoniae*

Bei *Klebsiella pneumoniae* handelt es sich um ein gramnegatives Stäbchenbakterium der Familie der Enterobacteriaceae (Synonyme: *Bacterium pneumoniae* Friedländer, Friedländer Bakterium). Namensgeber ist der deutsche Bakteriologe Edwin Klebs (1834-1913). Klebsiellen gehören zur normalen menschlichen Darmflora und kommen bei ca. 30% der gesunden Bevölkerung im Darm und im Respirationstrakt vor; sie können allerdings insbesondere bei immungeschwächten Personen Krankheiten auslösen. Es handelt sich damit um fakultativ pathogene Bakterien. Klebsiellen konnten auch im Wasser, in der Erde und auf Pflanzen nachgewiesen werden<sup>(1)</sup>.

Mehr als 70 verschiedenen Kapseltypen sind bekannt und die meisten Stämme tragen Fimbrien und bilden eine dicke antiphagozytär wirkende Polysaccharidkapsel. Sie besitzen keine Geißeln und sind daher unbeweglich.

Bei Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL) handelt es sich um Plasmid-kodierte Enzyme, die eine Resistenz gegenüber den meisten Beta-Lactam-Antibiotika vermitteln. Die Plasmide können auf andere Erreger übertragen werden. Infektionen mit ESBL-bildenden Organismen sind mit ungünstigeren klinischen Verläufen assoziiert.

Der erste Bericht über eine Plasmid-kodierte Beta-Lactamase mit Fähigkeiten auch Cephalosporine der 3. Generation zu hydrolysieren erschien 1983(2). Im Folgenden wurden weitere Plasmid-kodierte Beta-Lactamasen identifiziert die Resistenzen gegen Cephalosporine der 3. Generation vermitteln und diese wurden trotz ihrer biochemischen Heterogenität unter dem Namen Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen subsumiert. Sie wurden bisher ausschließlich in gramnegativen Erregern gefunden, wie zum Beispiel in *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Salmonella* spp. und *Serratia* spp.

ESBL-bildende *Klebsiella pneumoniae* sind Bakterien welche weltweit für nosokomiale Infektionen und Ausbrüche verantwortlich sind. Bei ihnen besteht das Potential für das Auftreten von zusätzlichen Resistenzen gegenüber Carbapenemen und Fluorchinolonen, wodurch Therapieoptionen weiter eingeschränkt werden. Daher sollte bei Ausbrüchen mit ESBL-bildenden *Klebsiella pneumoniae* immer neben einer Begrenzung der Weiterverbreitung auch auf einen verantwortungsvollen Antibiotikaeinsatz geachtet werden(3).

### 3.2 Ausbrüche auf neonatologischen Intensivstationen

Ausbrüche von ESBL-bildenden Klebsiellen sind ein bekanntes Problem in Krankenhäusern. In einer prospektiven multizentrischen internationalen Studie konnten Paterson et al. zeigen, dass ESBL-bildende Bakterien für 30% der beobachteten nosokomialen Bakteriämien verantwortlich waren; in 70% der Kliniken zeigten sich Hinweise auf Person zu Person-Übertragungen(4). Auf Neonatologien ist ein Großteil der Ausbrüche auf die Gruppe der Enterobacteriaceae zurückzuführen (5, 6). In einem systematischen Literaturüberblick von Gastmeier et al. waren Klebsiellen der Erreger, zu dem die meisten Ausbruchsuntersuchungen (ca. 20%) auf neonatologischen Stationen publiziert wurden (6). Da diese Bakterien zur Darmflora gehören, können vertikale Übertragungen einerseits vor oder während der Geburt stattfinden, andererseits können sich horizontale Übertragungen während des stationären Aufenthaltes der Neugeborenen ereignen.

Ein reifes Neugeborenes mit einem kurzen Klinikaufenthalt hat nur geringe Exposition zur Krankenhausflora, wohingegen die Kolonisierung eines Neugeborenen auf einer neonatologischen

Intensivstation anders verläuft. Bei Frühgeborenen und kranken Reifgeborenen bestehen weniger elterliche Kontakte zum Erwerb einer protektiven, physiologischen Flora und zudem sind diese Kinder meist einem verspätetem Nahrungsaufbau, einer Antibiotikatherapie und einer längeren Exposition zur Krankenhausflora ausgesetzt(5, 6).

Bisherige Untersuchungen zum Vorkommen von *Klebsiella pneumoniae* auf deutschen neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen berücksichtigen vor allem Fälle mit Infektionen, weniger solche mit Kolonisationen. In einer multizentrischen Kohortenstudie aus Deutschland waren 7,0% der blutkulturpositiven late-onset Septikämien bei <1500 g geborenen Neonaten auf Klebsiellen zurückzuführen(7). Die Gesamt-Sepsisrate bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500 g lag in dieser Studie bei 16,8% (<500g: 38,2%)(7). Als Risikofaktoren für eine Sepsis spielen intrinsische Risikofaktoren wie niedriges Geburtsgewicht und geringe Reife sowie extrinsische Faktoren wie intensivmedizinische Prozeduren, medikamentöse Therapien mit immunsuppressiven Nebenwirkungen und unzureichende Standards mit negativen Auswirkungen auf die Hygiene eine Rolle(7, 8).

Verschiedene Studien legen nahe, dass das Risiko einer Übertragung nosokomialer Erreger bei einem niedrigen Personal zu Patienten-Verhältnis ansteigen kann (8, 9). Empfehlungen der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin sehen einen Personalschlüssel von drei Vollzeitpflegekräften pro vorgehaltenes Bett für den Intensivpflegebereich vor (10).

### 3.3 Klinikum Bremen-Mitte

Das Klinikum Bremen-Mitte ist ein Haus der Maximalversorgung in der Region Bremen und mit 966 Betten das größte Krankenhaus der Gesundheit Nord gGmbH – Klinikverbund Bremen.

#### 3.3.1 Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Im Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin ist die pädiatrische Versorgung des Klinikums Bremen-Mitte organisiert. Das Zentrum besitzt insgesamt mehr als 160 Betten und behandelt stationär mehr als 11.000 Patienten pro Jahr in folgenden Bereichen:

- **Klinik für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin** 28 Planbetten an 2 Standorten auf dem Gelände des Klinikums:
  - eine neonatologische Intensivstation im Gebäude der Frauenklinik (4027) betreut Frühgeborene und kranke Neugeborene. Diese Station war im Rahmen des Ausbruchsmanagements vom 05.11.2011 bis zum 09.01.2012 vorübergehend und ist seit dem 28.2.2012 erneut geschlossen.
  - eine interdisziplinäre Intensivstation (4028) für Kinder jeder Altersstufe, auch Früh- und Neugeborene, im Gebäude der Kinderklinik betreut Kinder postoperativ, nach Unfällen und Verbrennungen, sowie bei speziellen internistischen Erkrankungen.



- **Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie** 42 Planbetten auf zwei Stationen; Station 3 für Kinder >1 Jahr und Station 3911 für Säuglinge
- **Prof.-Hess-Kinderklinik** 106 Planbetten auf drei Stationen; Station 1 für alle Altersstufen, Station 4 mit u.a. Planbetten für Früh- und Neugeborenenversorgung; Station 5 pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Die medizinische Betreuung Früh- und Neugeborener fand damit bis zum 28.02.2012 (mit Ausnahme der vorübergehenden Schließung vom 05.11.2011 bis zum 09.01.2012) an zwei Standorten auf dem Klinikgelände und auf vier verschiedenen Stationen des Zentrums für Kinderheilkunde und Jugendmedizin statt.

### 3.3.2 Allgemeine Hygiene, Krankenhaus- und Umwelthygiene und Mikrobiologie

Hygienisch wird das Klinikum Bremen-Mitte vom Institut für Allgemeine Hygiene, Krankenhaushygiene und Umwelthygiene betreut. Dies ist ein selbständiges Institut unter der Verwaltung des Klinikums Bremen-Mitte, das auch externen Kliniken, niedergelassenen Ärzten und Institutionen des Gesundheitsdienstes für Beratungen und Labordienstleistungen zur Verfügung steht. Umweltuntersuchungen wurden bis zum 29.02.2012 ausschließlich in diesem Institut durchgeführt und befundet. Seit dem 01.03.2012 wurden die im Institut für Allgemeine Hygiene, Krankenhaushygiene und Umwelthygiene durchgeführten Umweltuntersuchungen im Laborzentrum Bremen befundet.

Das Klinikum Bremen-Mitte nutzt für mikrobiologische Untersuchungen und Laboraufträge das Laborzentrum Bremen, eine private Laborgemeinschaft auf dem Gelände des Klinikums. In diesem Institut wurden alle Patientenproben untersucht, sowie die Proben des ersten vom betriebsärztlichen Dienst geleiteten Personalscreenings.

Seit dem 08.03.2012 werden Umweltuntersuchungen sowie die humanen Proben des beim Gesundheitsamt Bremen durchgeführten Personalscreenings auch vom Medizinischen Labor Bremen (Haferwende 12) durchgeführt und befundet.

## 4 Ziele der Untersuchung

Im Abschlussbericht werden Aktualisierungen gegenüber dem Zwischenbericht, neue Erkenntnisse und das gesamte Ausbruchsgeschehen bis zum 16.05.2012 dargestellt.

Ziele der hier dargestellten Ausbruchsuntersuchung waren

- Das Ausbruchsgeschehen epidemiologisch zu beschreiben
- Infektionsketten und mögliche Übertragungswege darzustellen sowie die Suche nach einer möglichen Ausbruchsquelle
- Anhand der Untersuchungsergebnisse Empfehlungen für Maßnahmen abzuleiten
- Eine weitere Verbreitung des Erregers innerhalb und außerhalb des Krankenhauses nach Möglichkeit zu verhindern

## 5 Methoden

### 5.1 Epidemiologische Ausbruchsuntersuchung

#### 5.1.1 Falldefinition und Fallsuche

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden folgende Falldefinitionen angewandt:

- **Bestätigter Fall:**  
Ein Kind, welches sich in stationärer Behandlung im Zentrum für Kinderheilkunde Bremen-Mitte befand oder noch befindet  
und  
während des stationären Aufenthaltes oder danach einen positiven mikrobiologischen Befund für ESBL-bildenden *Klebsiella pneumoniae* hat, der mittels Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) dem Ausbruchsklon zugeordnet wird.
- **Wahrscheinlicher Fall:**  
Ein Kind, welches sich seit dem 01.01.2011 in stationärer Behandlung im Zentrum für Kinderheilkunde Bremen-Mitte befand oder noch befindet  
und  
während des stationären Aufenthaltes einen positiven mikrobiologischen Befund für ESBL-bildenden *Klebsiella pneumoniae* hatte, bei dem eine Typisierung mittels PFGE jedoch nicht mehr durchgeführt werden kann (da kein Isolat mehr vorhanden ist).

**Klebsiellen Sepsis** wurde definiert als Sepsis mit Nachweis von ESBL-bildender *Klebsiella pneumoniae* in der Blutkultur.

Die Fallsuche auf der Station 4027 wurde laut Klinikleitung durch wöchentliche Screeninguntersuchungen ab dem 25.10.2011 intensiviert. Ab dem 05.11.2011 wurde die intensivierte Surveillance auf das gesamte Zentrum für Kinderheilkunde ausgedehnt. Empfohlen wurde eine prospektive Fallsuche mit Screeninguntersuchungen aller Kinder per Perianalabstrich bei Aufnahme und zweimal wöchentlich während des stationären Aufenthaltes.

Zusätzlich erfolgte eine retrospektive Fallsuche über die systematische Sichtung der mikrobiologischen Befunde aus dem Laborzentrum Bremen, das im Rahmen von § 23 Absatz 4 Infektionsschutzgesetz in besonderer Weise dokumentationspflichtig ist. Das RKI hat von der Klinik die Zusammenstellung der patientenbezogenen ESBL-bildenden *Klebsiella pneumoniae*-Nachweise im Klinikum Bremen-Mitte (alle Stationen, alle Fachbereiche) seit dem 01.01.2009 sowie eine Übersicht der Erstnachweise für das gesamte Klinikum, für das Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und für die Stationen 4027 und 4028 bis zum Datenschluss erbeten.

Weiterhin wurde der Klinikleitung empfohlen, die Eltern entlassener Neugeborener, die sich vor der Einführung der intensivierten Surveillance auf Station 4027 befanden, über das Geschehen zu informieren und für diese Kinder eine Screening anzubieten.

Die Abteilung für Kinderheilkunde stellte eine Liste aller ihr bis dahin bekannten betroffenen Kinder, inklusive Geburtsdatum, Aufnahme- und ggf. Entlassungsdatum und eine Zusammenstellung der Daten aus der Neonatalerhebung zur Verfügung.

Seit dem 02.11.2011 sollten alle ESBL-Klebsiellen-Isolate an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger zur Erreger-Typisierung weitergeleitet werden. Diese Empfehlung betraf auch alle retrospektiv noch zur Verfügung stehenden ESBL-Klebsiellen-Isolate aus der Kinderklinik, unabhängig vom Zeitpunkt der Gewinnung.

### 5.1.2 Datenerhebung und Dateneingabe

Für die Fälle wurde ein standardisierter Extraktionsbogen eingesetzt (siehe Anhang 10.1). Darin wurden folgende Daten erhoben:

- Daten zur Person, wie Geburtsdatum, Aufnahme, Entlassung, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geburtsort und -modus
- Daten zur Ernährung, wie Muttermilch, Formulamilch, parenterale Ernährung, Nahrungsergänzungsmittel
- Medikation, wie Antibiotika, orale und intravenöse Medikamente und Hautpflegemittel sowie topische Medikamente

- Prozeduren, wie intravenöse und zentralvenöse Zugänge, Magensonde, Intubation, invasive und nicht-invasive Beatmung, Sonographien, Röntgen, Physiotherapie, Musiktherapie
- Diagnosen vor und nach Erstnachweis
- Angaben zur Mutter

Der Erhebungszeitraum wurde als der Zeitraum von Geburt bzw. Aufnahme bis zum ersten Nachweis mit ESBL-bildender *Klebsiella pneumoniae* definiert.

Die Patientenakten, Daten aus dem Krankenhausdokumentationssystem und Arztbriefe wurden als Datenquellen herangezogen. Alle Extraktionsbögen wurden von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des RKI ausgefüllt.

Die so extrahierten Daten wurden im RKI mittels EpiData 3.1 (EpiData Association, Dänemark) systematisch mit einer Zweifacheingabe übertragen (zwei Personen gaben die Daten in die Datenmaske ein, bei Differenzen wurden diese anhand einer erneuten Überprüfung mit den handschriftlichen Extraktionsbögen geklärt).

### 5.1.3 Deskriptive Zusammenfassung der Falldaten

Zunächst wurden die Daten der Fälle deskriptiv ausgewertet. Demographische Daten und Daten zu Expositionen wurden dargestellt.

### 5.1.4 Analyse der Fallgruppen

Die Fälle wurden in 3 Gruppen unterteilt:

- Gruppe der (vor Beginn der retrospektiven Fallsuche) **bekannt**en Fälle mit Erstnachweisen zwischen 22.07.2011 bis 01.11.2011
- Gruppe der mittels **retrospektiver** Fallsuche identifizierten Fälle mit Erstnachweisen zwischen 30.04.2011 und 12.08.2011
- Gruppe der zwischen dem 02.11.2011 und 10.05.2012 identifizierten Fälle (**prospektiv**)

### 5.1.5 Kohortenstudie 2011

Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie bezogen auf den Zeitraum 01.01. bis 31.10.2011 mit folgenden Einschlusskriterien durchgeführt:

Eingeschlossen wurde alle Kinder die zwischen dem 01.01.2011 bis 31.10.2011 im Klinikum Bremen-Mitte geboren und in der Neonatologie behandelt wurden. Dabei wurde die Population aller bis 31.10.2011 geborenen Fälle hinsichtlich demographischer und klinischer Charakteristika mit der Population der übrigen Neugeborenen verglichen. Hierfür wurde durch die Kinderklinik ein Datensatz der Neonatalerhebung bereitgestellt. Die Neonatalerhebung ist eine Maßnahme zur externen

Qualitätssicherung der Neugeborenenversorgung in Deutschland und erfasst nach bundesweit einheitlichen Kriterien die neonatologische Versorgungsqualität von in den ersten 10 Lebenstagen stationär aufgenommenen Neu- und Frühgeborenen. Die mittels Extraktionsbogen dokumentierten Falldaten wurden mit den Daten in der Neonatalerhebung abgeglichen.

Die Datenauswertung erfolgte mittels STATA<sup>®</sup>, Version 12.0. Zur Auswertung wurden die relativen Risiken und wenn nicht anders bezeichnet die p-Werte mittels Poisson-Regression beziehungsweise exakter Poisson-Regression berechnet. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% (zweiseitig) angenommen.

### 5.1.6 Zeitgleicher stationärer Aufenthalt der Fälle (epidemiologischer Link)

Es wurde eine Übersicht über stationäre Aufenthalte und Verlegungen aller Fälle erstellt, um Überschneidungen und mögliche epidemiologische Verbindungen darstellen zu können. Dazu wurden die Aufnahme- und Entlassungsdaten, sowie die Wiederaufnahmen und Ambulanzaufenthalte erhoben und in Form einer Zeitschiene graphisch dargestellt.

Für eine Zusammenfassung dieser Daten wurden zudem für jeden neuen Fall mögliche epidemiologische Verbindungen während der letzten 7 Tage vor Erstnachweis des Ausbruchserregers erfasst (wenn das Lebensalter bei Nachweis < 7 Tage betrug, war der Untersuchungszeitraum dementsprechend kürzer). Somit sollten Muster in der Erregerausbreitung untersucht werden. Für diese Untersuchung wurde unterschieden zwischen epidemiologischen Verbindungen zu Fällen, die zu diesem Zeitpunkt bereits bestätigt waren und zu noch nicht bestätigten Fällen (d. h. Fälle, bei denen erst zu einem späteren Zeitpunkt als dem zeitgleichen stationären Aufenthalt der Erstnachweis erfolgt war). Folgende mögliche Verbindungen eines neu identifizierten Falles wurden unterschieden:

1. Zeitgleicher Aufenthalt auf **derselben Station** während der letzten 7 Tage mit zu diesem Zeitpunkt
  - a. Bereits bestätigten Fällen
  - b. Noch nicht bestätigten Fällen
2. Zeitgleicher Aufenthalt in der **Kinderklinik** während der letzten 7 Tage mit zu diesem Zeitpunkt
  - a. Bereits bestätigten Fällen
  - b. Noch nicht bestätigten Fällen

### 5.1.7 Kohortenstudie zu den neu aufgetretenen Fällen im Februar 2012

Zur Untersuchung der im Jahr 2012 neu aufgetretenen Fälle auf der wiedereröffneten Station 4027 wurde eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt. **Beobachtungszeitraum:** Als Beginn der Untersuchung wurde der Frühdienst des 09.02.2012 festgelegt, der Tag der Geburt des ersten neuen Falles. Der Beobachtungszeitraum endete mit dem 28.02.2012, einen Tag nach dem letzten Erstdnachweis vor erneuter Schließung der Station. Der Beobachtungszeitraum umfasst somit den Zeitraum, in dem bei den Fällen die Erregerübertragung stattgefunden hat.

**Studienpopulation:** Eingeschlossen wurden alle Kinder, die im Beobachtungszeitraum auf der Station 4027 (der neonatologischen Intensivstation) behandelt wurden.

**Falldefinition für Kohortenstudie 2012:** Ein Fall ist ein Kind mit einem mikrobiologischen Nachweis für ESBL-bildende *Klebsiella pneumoniae* (Bestätigung mittels Pulsfeld-Gelelektrophorese als zum Ausbruchsgeschehen zugehörig) im Beobachtungszeitraum.

**Expositionszeitraum:** Der Expositionszeitraum wurde für Fälle und Nicht-Fälle folgendermaßen definiert.

- Für **Fälle** wurde der Zeitraum von Geburt oder wenn vorhanden von einem Tag vor dem letzten negativen Nachweis (Beginn des Frühdienstes bis zum Tag vor dem ersten Nachweis inklusive des Frühdienstes definiert).
- Für **Nicht-Fälle** wurde der gesamte Aufenthalt auf der Station 4027 während des Beobachtungszeitraumes als Expositionszeitraum definiert.

**Datenerhebung:** Für die Datenerhebung wurde der Extraktionsbogen (siehe Anhang) in leicht angepasster Form genutzt. Zwischen dem 24.02.2012 und 02.03.2012 wurden durch Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des RKI zu folgenden Angaben Daten aus den Patientenakten erhoben: Demografische Charakteristika (Alter, Geschlecht, Gewicht, Gestationsalter), stationärer Aufenthalt (Aufnahme und Entlassung oder Tod, ärztliches und pflegendes Personal), Grunderkrankungen, Schwangerschaftsanamnese der Mutter (stationäre Behandlung), Nahrung oder Nahrungszusätze (Muttermilch, Formulamilch, parenterale Ernährung), Medikation (Antibiotika, orale und intravenöse Medikamente), Prozeduren (ärztliche oder pflegerische Maßnahmen) sowie Benutzung von Inkubator oder Wärmebett. Insgesamt wurden je Studienteilnehmer 452 Variablen erhoben.

**Scores:** Zur Abbildung des Risikofaktors „invasive Maßnahmen“ wurden folgende Variablen gruppiert und ein Summenscore gebildet: Nabelkatheter, sonstige zentralvenöse Katheter, sonstige arterielle Katheter, Urinkatheter, Surfactant-Gabe, invasive Beatmung und Gabe von Blutprodukten. Zur Untersuchung des Risikofaktors „häufige Manipulation“ wurden folgende Faktoren zu einem Summenscore gruppiert: Gabe von Augentropfen, CPAP, Anzahl der Ultraschall- und Röntgen-Untersuchungen, EKG und Physiotherapie. Der Risikofaktor „intensiver Kontakt mit Personal“ wurde über die Bildung der Summe der beiden Risikoscores „invasive Maßnahmen“ und „häufige

Manipulation“ abgeleitet. Der Wertebereich des Scores für „intensiver Kontakt mit Personal“ reichte von 0-10.

Zusätzlich wurden für alle behandelten Kinder die in der Akte vermerkten Pflegekräfte und die behandelnden Ärztinnen/Ärzte extrahiert.

- Es wurde eine Assoziation zwischen dem Ereignis ein Fall zu werden mit der absoluten Anzahl von Schichten berechnet, die das Kind von einer bestimmten Pflegekraft beziehungsweise einem/einer Arzt/Ärztin versorgt wurde.
- Weiterhin wurde eine Variable als Quotienten der Anzahl von Schichten die das Kind von einer bestimmten Pflegekraft beziehungsweise einem/einer Arzt/Ärztin versorgt wurde durch den stationären Aufenthalt in Schichten (bei Nicht-Fällen) beziehungsweise dem Expositionszeitraum (bei Fällen) berechnet.

**Datenanalyse:** Für die Dateneingabe wurde Epidata® (version 3.1, EpiDataAssociation, Odense, Denmark) verwendet. Die Datenauswertung erfolgte mit STATA® (StataCorp. 2009. Statistical Software: Release 11.0. College Station, TX: Stata Corporation).

Für die Analyse der Risikofaktoren eines ESBL-bildenden *K. pneumoniae* Nachweises wurde wegen der kleinen Fallzahlen und dem Vorliegen von „Null-Zellen“ bivariable exakte Poisson Regression zur Berechnung relativer Risiken (RR) mit 95% Konfidenz Intervallen (CI) angewandt. Zur Signifikanztestung wurden Fischers exakter Test und der Chi-Quadrat-Test verwendet. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% (zweiseitig) festgelegt. Alle Expositionsvariablen wurden auf Assoziation mit einer Besiedlung mit dem Ausbruchserreger untersucht.

## 5.2 Laboruntersuchungen

Alle Labormethodenbeschreibungen wurden dem RKI von den Laboren zur Verfügung gestellt.

Alle mikrobiologischen Patientenproben wurden im Laborzentrum Bremen untersucht.

### Methodenbeschreibung des Laborzentrum Bremen

Eine Isolierung und Erregerbestimmung aus den Proben erfolgte zunächst durch das Laborzentrum Bremen. Zur Anzucht werden dort chromogene Platten (Oxoid, Brilliance-ESBL) verwendet. Darauf gewachsene Keime werden biochemisch identifiziert und es wird ein Antibiogramm erstellt mittels VITEK®-2-System (bioMérieux). Zu Beginn des Screenings wurden ausschließlich ESBL-Klebsiellen differenziert, danach wurde das Screening ausgeweitet, um alle ESBL-Bildner zu detektieren.

Die mikrobiologische Untersuchung der Umgebungsproben wurde vom Institut für Allgemeine Hygiene, Krankenhaushygiene und Umwelthygiene Bremen durchgeführt. Zu Beginn des Ausbruchs wurden dort auch die Isolate mittels PFGE typisiert.

Methodenbeschreibung des Instituts für Allgemeine Hygiene, Krankenhaushygiene und Umwelthygiene:

Die Raumluft wird gemäß der Prüfanweisung „PAW 08: Probenahme und Bewertung von Luftkeimzahlbestimmungen“ untersucht. Dabei kommen je nach Fragestellung Universal- und Selektivnährböden zum Einsatz.

Die Untersuchung von Wasserproben erfolgt nach der Methodik der Trinkwasserverordnung, die Diagnostik auf *E. coli* und coliforme Bakterien gemäß DIN EN ISO 9308-1 (PAW 02).

Arzneimittel und Medizinprodukte werden auf Sterilität oder die Anzahl der vermehrungsfähigen Mikroorganismen bzw. den Nachweis spezifizierter Mikroorganismen gemäß den Methoden des Europäischen Arzneibuches untersucht (PAW 24, 42, 44).

Die Probennahme und Untersuchung von Flächen, Geräten und anderen Gegenständen erfolgt in Anlehnung an die MiQ (Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik) mittels Kontaktkulturen. Für diese Untersuchungen gibt es noch keine aktualisierten Versionen der Prüfanweisungen, zwei PAW (PAW 09, 13) des Instituts für Hygiene regeln die Untersuchungen mit Rodac-Platten, die von den Vorgängern erstellt wurden.

Für die Probenahme der Umgebungsproben kommen entweder Rodac-Platten, oder Abstrichtupfer zum Einsatz, wenn die Oberfläche nicht eben ist.

Die Tupfer werden vor der Probennahme mit Nährbouillon angefeuchtet. Die Tupfer werden im Labor auf Universalnährböden wie Blut- oder CASO-Agar und auf Selektivnährböden wie MacConkey- und ENDO-Agar für Gram-negative Erreger ausgestrichen und bei 37°C bebrütet. Bei besonderen Fragestellungen wie der Suche nach den Klebsiellen in der Umgebung werden die Tupfer zusätzlich in Anreicherungsbouillons (hier BRILA-Bouillon) bebrütet und die Anreicherungskultur auf Selektivmedien ausgestrichen.

Die bebrüteten Nährböden werden auf auffällige Bakterienkolonien geprüft und die Koloniezahlen ausgezählt.



Für die Untersuchungen im Rahmen des Klebsiellen-Ausbruchs wurden mehrheitlich Tupfer eingesetzt, weil die meisten beprobten Oberflächen einer Rodac-Platte nicht zugänglich waren.

Nach Auskunft der Hygienefachkräfte (mündliche Mitteilung am 02.03.2012) wurden die Tupfer bis 02.03.2012 in der Regel nicht angereichert, sondern direkt ausgestrichen. Nur Gegenstände, die so klein waren, dass sie in ein Gefäß passten, wurden angereichert. Das RKI hat nach dieser Information die Empfehlung ausgesprochen, Umgebungsuntersuchung grundsätzlich mit Anreicherung auszuführen. Nach dem 02.03.2012 wurden auch die Tupferproben angereichert.

Seit dem 08.03.2012 wurden Umweltuntersuchungen sowie die humanen Proben des beim Gesundheitsamt Bremen durchgeführten Personalscreenings auch vom Medizinischen Labor Bremen (Haferwende 12) durchgeführt und befundet.

Ab dem 16.09.2011 (erster Probeneingang) wurde die Typisierung der in Bremen identifizierten Isolate durch das Nationale Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger in Bochum durchgeführt.

#### Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger:

Bei allen eingegangenen *K. pneumoniae*-Stämmen wurde eine PFGE nach Makrorestriktion mit dem Restriktionsenzym XbaI durchgeführt und nach den Kriterien von Tenover (11) beurteilt, inwieweit die eingesendeten Isolate einem Stamm und somit einem Ausbruch zuzuordnen sind und ob Hinweise für Verbindungen zu anderen aktuellen Ausbrüchen neonatologischer Stationen in Deutschland bestehen. Zusätzlich wurde bei exemplarischen *K. pneumoniae*-Isolaten eine SHV-Sequenzierung durchgeführt, da der Nachweis einer SHV-63 einen guten Proxyparameter für den Ausbruchsstamm darstellte. Bei exemplarischen *K. pneumoniae*-Isolaten wurde ferner eine Sequenzierung des *tonB*-Allels aus dem Multilocus Sequence Typing-Schema (MLST) durchgeführt. Zuvor war bei zwei exemplarischen Ausbruchsstämmen eine MLST nach dem Schema des Institut Pasteur, Paris, erfolgt, die das Allelprofil 2-1-1-1-8-1-9 (MLST-Typ ST<sub>514</sub>) ergab. Somit konnte der Nachweis des *tonB*-Allels 9 ebenfalls als Proxyparameter für den Ausbruchsstamm dienen.

Zur weiteren Differenzierung wurden elf exemplarische Isolate von Patientinnen/Patienten und Umgebungsproben an das Konsiliarlabor für Klebsiellen in Kiel geschickt. Dort wurden

Kapseltypisierungen durchgeführt und untersucht, ob der Ausbruchstamm empfindlich gegenüber Desinfektionsmittel ist.

### 5.3 Stationsbelegung/Personalbesetzung

Neben der Untersuchung des Personal zu Patienten-Verhältnisses im Rahmen der Kohortenstudie 2012 (siehe Abschnitt 5.1.7) wurde die Stationsbelegung und Personalbesetzung ausgewertet, die Datengrundlagen hierfür wurden von der pflegerischen Geschäftsführung zur Verfügung gestellt.

Die Angaben zu Stationsbelegung und Personalbesetzung waren schichtgenau.

In den Datensätzen sind lediglich Pflegekräfte mit beziehungsweise in Fachweiterbildung aufgeführt. Zwischen dem 07.11.2011 und 22.11.2011 wurden dem RKI für den Zeitraum vom 01.07.2011-01.11.2011 insgesamt 4 Versionen der ärztlichen und 5 Versionen der pflegerischen Besetzung, jeweils aktualisiert von der Geschäftsführung des Klinikums Bremen-Mitte, zur Verfügung gestellt. Am 19.01.2012 wurde dem RKI für den Zeitraum vom 01.04.2010 bis zum 31.10.2011 eine erneut überarbeitete Version der pflegerischen und ärztlichen Besetzungsdokumentation übergeben. Für den Zeitraum vom 01.01.2012 bis 29.02.2012 wurden dem RKI zwei Versionen zur pflegerischen Besetzungsdokumentation zur Verfügung gestellt. Die Aktualisierungen wurden durchgeführt, da bspw. interne Tausche, Rufbereitschaftsdienste sowie Fachweiterbildungs-Teilnehmer erst retrospektiv berücksichtigt werden konnten.

Die Daten zur Stationsbelegung und Personaldichte der Stationen 4027 und 4028 wurden in ein einheitliches Format übertragen und analysiert. Hierzu wurden Quotienten aus Bettenbelegung und Anzahl des eingesetzten Pflegepersonals graphisch zusammengefasst und deskriptiv miteinander verglichen. In dem hier vorliegenden Bericht sind nur die Daten für den Zeitraum nach Wiedereröffnung der Station 4027 graphisch dargestellt.

### 5.4 Umgebungsuntersuchungen, Stationsbegehungen

Laut Aktennotiz wurden ab dem 07.09.2011 durch die Mitarbeiterinnen der Krankenhaushygiene des Klinikums Bremen-Mitte Umgebungsuntersuchungen auf den betroffenen Stationen durchgeführt.

Am 04.11.2011 hat das RKI-Team die Hygienefachkräfte bei einer Umgebungsuntersuchung begleitet und war bei Stationsbegehungen, Begehung der Frauenklinik und Simulation einer Neugeborenenenerstversorgung an einer Puppe im Reheraum des Kreißsaals und Transport zur Station 4027 anwesend.

In diesem Rahmen wurden u. a. weitere Abstrichserien definiert.

## 5.5 Personalscreening

Im Verlauf des Ausbruchs wurden zwei mikrobiologische Screenings des Personals und weiterer Personengruppen durchgeführt.

1. Seit dem 03.11.2011 wurde das durch die Senatsstelle Bremen angeordnete Personalscreening mittels Stuhlprobe bzw. Analabstrich unter betriebsärztlicher Leitung durchgeführt. Diese Anordnung betraf alle Personen, die beruflich auf der Station 4027 und Station 4028 tätig waren.
2. Im Februar 2012 erfolgte ein weiteres Screening unter Leitung des GA Bremen von allen Personen, die die Station 4027 im Zeitraum seit der Wiedereröffnung im Januar 2012 und der endgültigen Schließung am 28.02.2012 betreten hatten.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Epidemiologische Ausbruchsuntersuchung

#### 6.1.1 Fallsuche

Bei Eintreffen des RKI am 02.11.2011 waren 15 Fälle bereits bekannt. Mittels retrospektiver Fallsuche wurden 6 weitere Fälle aus dem Jahr 2011 identifiziert, ein weiterer dem Ausbruchsgeschehen zugehörig eingestuft. Ein Fall stammt aus dem Jahr 2009. In der weiteren prospektiven Fallsuche wurden zwischen dem 02.11.2012 bis Datenschluss am 16.05.2012 15 neue Fälle identifiziert.

Insgesamt werden daher 37 Fälle dem Ausbruchsgeschehen zugerechnet, darunter:

- 33 bestätigte Fälle
- 4 wahrscheinliche Fälle

Die Verteilung der Fälle auf die Stationen der Kinderklinik im Verlauf des Ausbruchs ist im Anhang dargestellt.

Die Anregung des RKI die Fallsuche auszudehnen und ein systematisches Screening aller bereits ohne Nachweis des Ausbrucherregers entlassener Neugeborener durchzuführen, die sich während des Ausbruchs aber vor Einführung des systematischen Screenings auf der Station 4027 befunden hatten, wurde von der Klinik erwogen, nach Diskussion möglicher Auswirkungen und mangelnder therapeutischer Optionen für nicht erkrankte kolonisierte Kinder aber nicht umgesetzt.

Das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger hat 51 der eingegangenen Isolate aus dem Klinikum Bremen nach Beurteilung der mittels PFGE generierten Bandenmuster als zum

Ausbruchsgeschehen zugehörig gewertet. Darunter befinden sich 8 Isolate aus Umgebungsproben und 43 Isolate von insgesamt 33 Kindern.

Das NRZ hat 15 verschiedene Pulsotypen unterschieden (1-1 bis 1-15). Die Bandenunterschiede zwischen den Pulsotypen waren so gering, dass all diese Pulsotypen als Teil eines Ausbruchsgeschehens gewertet werden können.

Der Vergleich dieses Ausbruchstammes mit Isolaten von anderen neonatologischen Stationen in Deutschland aus demselben Zeitraum hat ergeben, dass es sich dabei um sich deutlich vom Ausbruchsstamm unterscheidende Stämme handelt.

### 6.1.2 Datenerhebung

Die Datenextraktion mittels standardisierter Erhebungsbögen aus Patientenakten konnte für 35 der 37 Fälle durchgeführt werden. Für einen weiteren Fall lagen nur unvollständige Personendaten vor. Dieses Kind war in einer anderen Klinik geboren und erst im weiteren Verlauf in die Kinderklinik verlegt worden. Zwei Fälle fehlen in der Datenbank:

1. Daten des Falles aus 2009 konnten nicht erhoben werden, da dem RKI keine Krankenakte vorlag.
2. Daten des Falles, der am 16.05.2012 vom NRZ als zum Ausbruch zugehörig bestätigt wurde, wurden in diesem Bericht auf Grund des Datenschlusses am 16.05.2012 nicht extrahiert.

Die Daten zur Exposition wurden jeweils von Geburt bzw. stationärer Aufnahme bis zum ersten ESBL *Klebsiella pneumoniae*-Nachweis extrahiert.

Teilweise war die Patientendokumentation unvollständig und es zeigten sich Widersprüche zwischen verschiedenen Quellen. Eine Dokumentation von Bettplatz und darüber in welchem Wärmebett/Inkubator die Kinder lagen war für den Großteil der Fälle bis zum Jahr 2012 nicht verlässlich dokumentiert.

### 6.1.3 Deskriptive Zusammenfassung der Falldaten

Bei den 35 hier analysierten Fällen handelte es sich um 33 (94%) Frühgeborene, d.h. der Geburtstermin lag vor der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) und zwei Reifgeborene. Unter den Fällen sind 21 männliche und 14 weibliche Frühgeborene. Drei Kinder wurden am ersten Lebenstag von extern in das Klinikum Bremen-Mitte verlegt, ein Kind wurde zunächst in einer anderen Klinik behandelt. Ein Kind wurde auf Grund von mütterlichen Komplikationen im Zentral-OP der Klinik entbunden, insgesamt wurden 30 der 35 extrahierten Fälle im Kreißsaal Bremen-Mitte erstversorgt.

Das Geburtsgewicht lag im Median bei 1245 g. Unter den Fällen befanden sich 8 Mehrlinge. Das Gestationsalter der Fälle betrug im Median 30+2 SSW.

Zehn Fälle hatten eine *Klebsiella pneumoniae* positive Blutkultur. Männliche Frühgeborene hatten signifikant häufiger eine Sepsis ( $p=0,028$ ) als weibliche. Das Alter bei Erstdiagnose lag im Median bei 22 Tagen (Spanne 2 bis 445 Tage). 31 (89%) Kinder erhielten vor Erstdiagnose von Klebsiellen eine Antibiotikatherapie. Vor Erstdiagnose der ESBL-Klebsiellen hatten 29 Kinder einen zentralvenösen Zugang (Einschwemmkatheter, Nabelkatheter, etc.), 10 einen arteriellen Katheter, 24 waren intubiert und beatmet und 10 Kinder hatten einen operativen Eingriff (Tabellen 1 und 2).

Tabelle 1: Personendaten der 35 extrahierten Fälle, kontinuierliche Variablen

		<i>Median</i>	<i>Range</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>p-Wert</i>
Geburtsgewicht (g)	Gesamt	1245	425 – 3740	1550	
	Männlich	1182	498 - 3740	1534	p=0,97
	Weiblich	1322	425 - 3510	1573	
Gestationsalter (SSW)	Gesamt	30+2	24+2 - 39+3	≈30+4	
	Männlich	29+1	24+2 - 38+0	≈30+2	p=0,54
	Weiblich	30+4	24+3 - 39+3	≈31+0	
Alter bei Klebsiellen Erstrnachweis	(Lebenstage)	22	2-445	71	

Tabelle 2: Personendaten und ausgewählte Expositionen der 35 extrahierten Fälle, kategoriale Variablen; Auswertung jeweils bis zum ersten Nachweis des Ausbruchserregers

		<i>Anzahl (n)</i>	<i>Prozent %</i>
<b>Geschlecht</b>	Männlich	21	60
	Weiblich	14	40
<b>Mehrling</b>	Ja	8	23
	Nein	27	77
<b>Geburtsklinik</b>	Inhäusig	31	89
	Außerhäusig	4	11
<b>Klebsiellen-Sepsis (mit pos. Blutkultur)</b>	Ja	10	29
	Nein	25	71
<b>Verstorben</b>	Ja	7	20
	Nein	28	80
<b>Arterieller Katheter</b>	Ja	10	29
	Nein	21	60
	Keine Angabe	4	11
<b>Nabelkatheter</b>	Ja	17	49
	Nein	14	40
	Keine Angabe	4	11
<b>Zentralvenöser Katheter</b>	Ja	29	83
	Nein	6	17
	Keine Angabe	0	0
<b>Maschinelle Beatmung</b>	Ja	24	69
	Nein	11	31
	Keine Angabe	0	0
<b>Röntgen-Untersuchung</b>	Ja	24	69
	Nein	8	23
	Keine Angabe	3	9
<b>Operativer Eingriff</b>	Ja	10	28
	Nein	23	66
	Keine Angabe	2	6

### 6.1.4 Analyse der Fallgruppen

Bei der Auswertung der bis zum 02.11.2012 bekannten Fälle im Vergleich zu den retrospektiv und den prospektiv identifizierten Fällen zeigt sich, dass die bereits bekannten Fälle im Mittel unreifer waren als die retrospektiv (Beginn der retrospektiven Fallsuche am 02.11.2011) und prospektiv erfassten Fälle. Das mittlere Geburtsgewicht der bekannten- und retrospektiven Fälle war geringer, als das der prospektiv identifizierten Fälle. In den Abbildungen 1 und 2 sind Geburtsgewicht und Gestationsalter der jeweiligen Fallgruppen in Boxplots dargestellt.

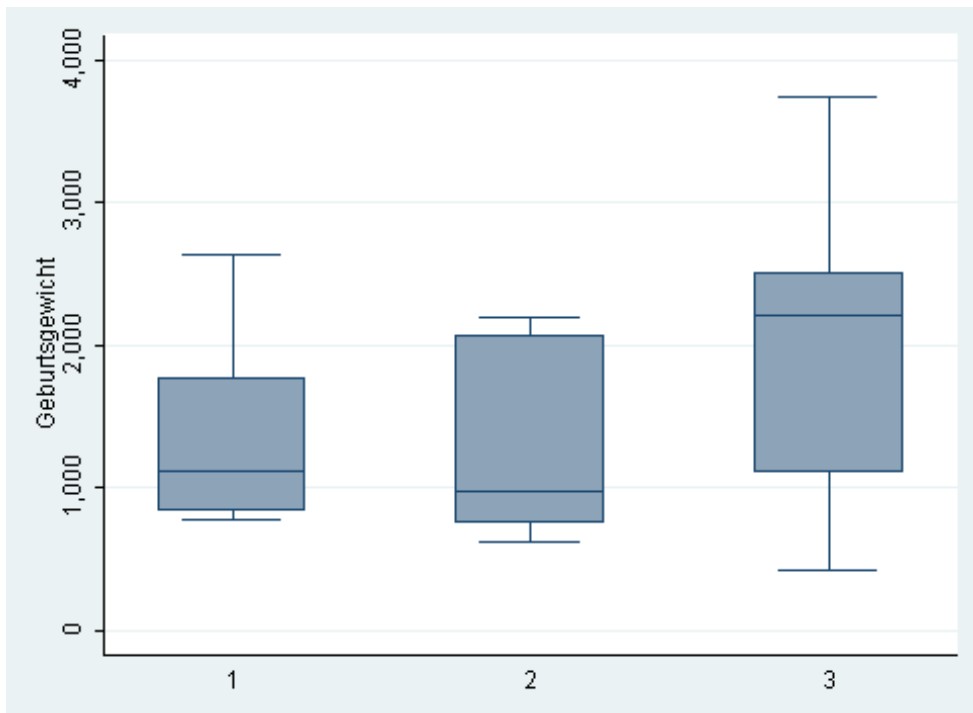
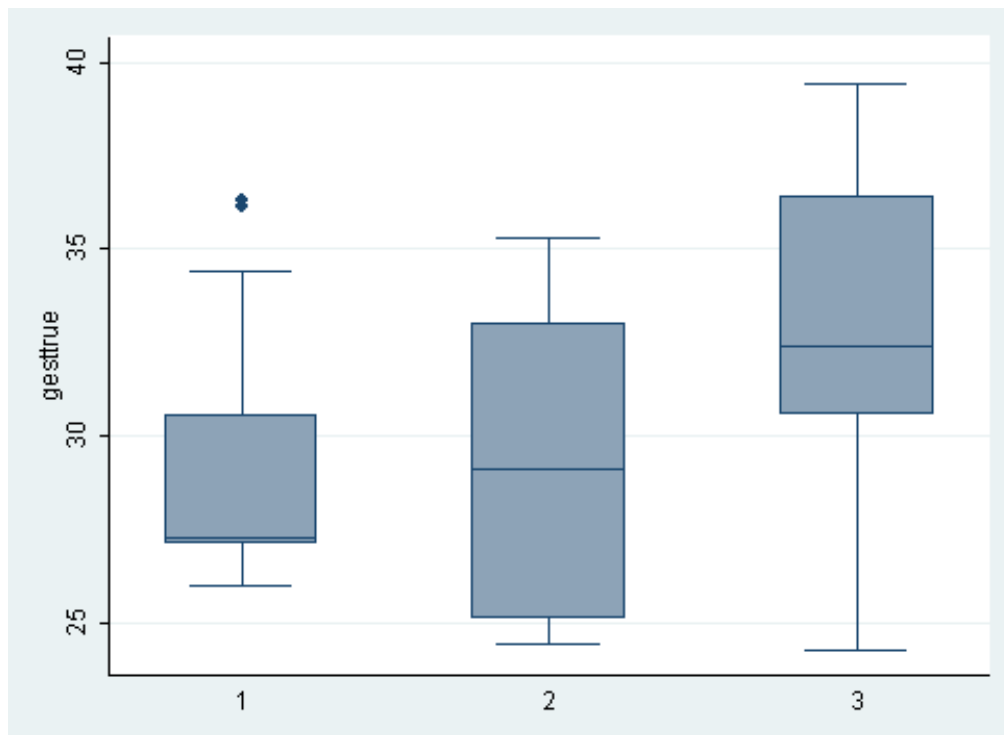


Abbildung 1: Geburtsgewicht der Fallgruppen; 1= bekannte Fälle (15), 2=identifiziert mittels retrospektiver Fallsuche (6), 3=identifiziert mittels prospektiver Fallsuche (14)



**Abbildung 2: Gestationsalter der Fallgruppen; 1= bekannte Fälle (15), 2=identifiziert mittels retrospektiver Fallsuche (6), 3=identifiziert mittels prospektiver Fallsuche (14)**

6 der bereits bekannten bzw. retrospektiv identifizierten Fälle hatten den Erstdnachweis des Ausbruchserregers in der Blutkultur wohingegen keiner der prospektiv identifizierten Fälle einen Erstdnachweis in der Blutkultur hatte.

Bei 9 bereits bekannten bzw. retrospektiv identifizierten Fällen wurde eine Sepsis mit *Klebsiella pneumoniae* Nachweis in der Blutkultur diagnostiziert gegenüber einem der prospektiv identifizierten Fälle.

### 6.1.5 Kohortenstudie 2011

Zum Vergleich der Fallpopulation mit den normalerweise in der Kinderklinik behandelten Neugeborenen wurde eine Kohortenstudie durchgeführt. Die Kohorte umfasste alle zwischen dem 01.01.2011 und 31.10.2011 geborenen und in der Neonatologie Bremen-Mitte behandelten Neugeborenen. Insgesamt waren dies 310 Kinder, darunter 20 Fälle, alle 15 bekannten Fälle und 5 der retrospektiv identifizierten Fälle. In der Kohorte befanden sich 7 Kinder, die nach dem 31.10.2011 als Fall identifiziert wurden. Diese wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Fälle hatten im Vergleich zu Nicht-Fällen ein signifikant geringeres Geburtsgewicht und waren weniger reif (bezogen auf Schwangerschaftswoche). Die Geschlechtsverteilung und die Anzahl der Mehrlinge unterschieden sich nicht signifikant von der im selben Zeitraum auf der Station behandelten Population. Fälle hatten signifikant häufiger eine Sepsis (Ergebnisse hier nicht weiter dargestellt).



### 6.1.1 Zeitgleicher stationärer Aufenthalt der Fälle (epidemiologischer Link)

Für eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse wurden mögliche epidemiologische Verbindungen innerhalb der letzten maximal 7 Tage vor Erstnachweis des Ausbruchserregers erfasst. Da es zu Beginn kein systematisches Screening für den Ausbruchserreger gab, ist davon auszugehen, dass es auch vor diesem Zeitraum zu Erregerübertragungen gekommen ist (Zeitraum von Geburt bzw. Aufnahme bis Erstnachweis Spanne 2-445 Tage).

Der einzige bekannte hypothetische epidemiologische Link zwischen dem vermeintlichen Primärfall aus dem Jahr 2009, der durch einen Zufallsfund eines seit dem Jahr 2009 aufbewahrten Isolates in einem Kühlschrank identifiziert wurde, und dem Ausbruchsbeginn in 2011 ist der stationäre Aufenthalt des Geschwisterkindes (30.03.-26.07.2011). Bei diesem Kind erfolgte jedoch während des stationären Aufenthaltes kein Nachweis des Ausbruchserregers, sondern eines anderen *Klebsiella pneumoniae* Stammes, der dem Ausbruchsgeschehen nicht zugeordnet werden konnte.

33 Fälle waren im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes auf der Station 4027, zu zwei Fällen liegen die entsprechenden Angaben zur jeweiligen Station während des stationären Aufenthaltes in der Kinderklinik nicht vor.

Von 35 Fällen waren 24 (69%) vor ihrem Erstnachweis zeitgleich auf einer Station mit einem bekannten Fall. Fünf Fälle hatten ihren Erstnachweis bei Wiederaufnahme oder bei Ambulanzbesuchen. Für diese Kinder konnte für ihren vorherigen stationären Aufenthalt eine Verbindung zu einem bekannten Fall nachgewiesen werden.

Bei sechs Fällen ohne zeitgleiche Verbindung zu einem bekannten Fall auf derselben Station gab es Verbindungen über einen zeitgleichen Aufenthalt auf derselben Station mit zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannten Fällen, bei denen der Erstnachweis erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte.

Mit Ausnahme des vermeintlichen Primärfalles aus dem Jahr 2009 waren alle Fälle zeitlich mit bekannten Fällen stationär in der Kinderklinik. Bei dem erneuten Auftreten des Erregers nach der Wiedereröffnung der Station 4027 lag der Fall mit zeitgleicher Verbindung stationär jedoch in einem anderen Gebäude.

Es bleibt festzuhalten, dass zwischen dem 30.04.2011 und 28.02.2012 durchgehend mindestens ein Kind mit Nachweis des Ausbruchsstammes in der Kinderklinik lag.

### 6.1.2 Kohortenstudie 2012

Im Zeitraum vom 21.02.2012 bis zum 28.02.2012 erfolgte bei 5 Fällen ein Erstnachweis des Ausbruchsstammes ESBL-bildende *K. pneumoniae* auf der wiedereröffneten Station 4027 (siehe Abbildung 3). Alle fünf Kinder waren kolonisiert und wurden anlässlich des wöchentlichen Screenings (das Screening wurde nach Wiedereröffnung der Station 4027 von der Kinderklinik von

2-mal wöchentlich auf einmal wöchentlich reduziert) mittels gepoolter Abstriche (Rachen/Perianalabstrich) identifiziert.

Bei einem Kind wurde der wöchentliche Abstrich einmal nicht durchgeführt, so dass 12 Tage nach der Geburt das erste Screening durchgeführt wurde und hierbei der Klebsiellen-Erstnachweis erfolgte. Für insgesamt 18 Kinder lag mindestens ein negatives Abstrichergebnis vor, das unmittelbar nach der Geburt noch im Kreißsaal abgenommen worden war. Von zwei Fällen lag kein Abstrichergebnis vor.

Zwei der fünf Fälle verstarben, bei einem konnte post mortem der Ausbruchstamm in einem Herzbeutelabstrich identifiziert werden.

Die klonale Identität der Ausbruchsisolat wurde mittels PFGE Untersuchungen durch das NRZ ebenso bestätigt wie der Zusammenhang zum Ausbruchsklon aus dem Jahr 2011.

Den ersten drei Nachweisen (vom 21./22.2.) wurde vom NRZ derselbe PFGE-Typ (1-10) zugeordnet, dem 4. Nachweis (27.2.) der PFGE-Typ 1-1 und dem 5. (27.2.) der PFGE-Typ 1-11.

Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 20 Kinder auf der Station 4027 behandelt, die alle in die Untersuchung eingeschlossen werden.

**Abbildung 3: Verteilung der Fälle im Verlauf des Ausbruchs im Februar 2012 nach Datum des Erstnachweises**

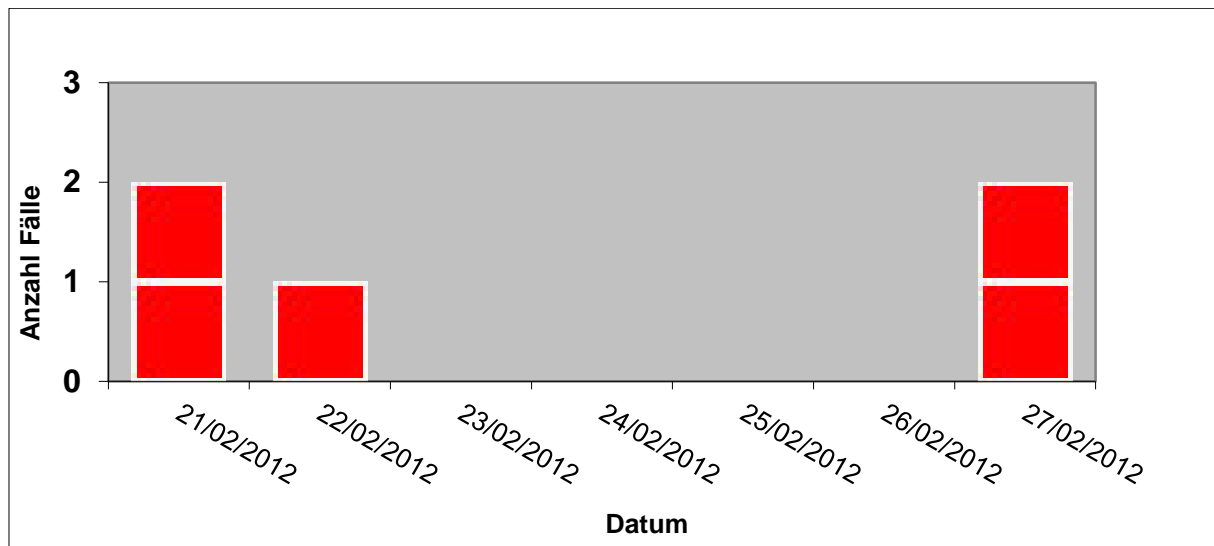


Tabelle 3: Personendaten der Kohorte 2012 (N=20); kategoriale Variablen

		<i>Anzahl Fälle</i>	<i>Anzahl Nicht-Fälle</i>	<i>Anzahl gesamt</i>	<i>p-Wert</i>
<b>Geschlecht</b>	Männlich	3	7	10	1,0
	Weiblich	2	8	10	
<b>Mehrling</b>	Ja	0	2	2	1,0
	Nein	5	13	18	
<b>Geburtsklinik</b>	Inhäusig	5	14	19	1,0
	Außerhäusig	0	1	1	
<b>Sectio</b>	Ja	5	13	18	1,0
	Nein	0	2	2	
<b>Klebsiellen-Sepsis (mit pos. Blutkultur)</b>	Ja	1	0	1	–
	Nein	4	15	19	
<b>Verstorben</b>	Ja	2	0	2	0,053
	Nein	3	15	18	

Bei 75% der Fällen (15/20) handelte es sich um Frühgeborene (<37 SSW). Das durchschnittliche Gestationsalter betrug 32 SSW (Median 31+5 SSW, Spanne 24+1–42+1 SSW). 50% der in die Kohortenstudie eingeschlossenen Individuen waren weiblich (10/20). Innerhalb der Kohorte wurden 5 Fälle identifiziert; das Risiko für einen Erregernachweis im Beobachtungszeitraum lag somit bei 25%. Das Durchschnittsalter der Fälle bei Erstnachweis betrug 6 Lebenstage (Median 6 Tage, Altersspanne 2 bis 12 Tage; (siehe auch Tabelle 3 und 4)).

**Tabelle 4: Personendaten der Kohorte 2012 (Fälle n=5, Nicht-Fälle n=15); kontinuierliche Variablen**

		<i>Median</i>	<i>Range</i>	<i>Mittelwert</i>
<b>Geburtsgewicht (g)</b>	Gesamt	2065	498 – 4210	1978
	Fälle	1800	498 - 3000	1639
	Nicht-Fälle	2300	613 - 4210	2091
<b>Gestationsalter (SSW)</b>	Gesamt	31+5	24+1 – 42+1	≈32+5
	Fälle	31+2	24+2 - 36+3	≈29+4
	Nicht-Fälle	34+2	24+1 – 42+1	≈33+5
<b>Expositionszeitraum (Tage)<sup>a</sup></b>	Gesamt	7	<1 – 19	7
	Fälle	5	1 - 11	5
	Nicht-Fälle	8	<1 - 19	6
<b>Alter bei Klebsiellen Erstrnachweis (Tage)</b>	Fälle	6	2-12	6

a Expositionszeitraum in Tagen: Für **Fälle** wurde der Zeitraum von Geburt oder wenn vorhanden von einem Tag vor dem letzten negativen Nachweis (Beginn des Frühdienstes bis zum Tag vor dem ersten Nachweis inklusive des Frühdienstes definiert). Für **Nicht-Fälle** wurde der gesamte Aufenthalt auf der Station 4027 während des Beobachtungszeitraumes als Expositionszeitraum definiert (siehe auch Methoden 5.1.7).

Pro Kind wurden mehr als 400 Variablen erhoben. Die dokumentierten Expositionen wurden in bivariabler Analyse mittels exakter Poisson-Regression auf Assoziation mit den Fällen untersucht (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Ausgewählte Expositionen, Kohortenstudie 2012, Gesamtanzahl variiert entsprechend der Vollständigkeit der Angaben.

<i>Exposition</i>		<i>Anzahl Fälle</i>	<i>Anzahl Nicht-Fälle</i>	<i>Anzahl gesamt</i>	<i>RR</i>	<i>CI</i>	<i>Test</i>
<b>Zentralvenöser Katheter</b>	Ja	4	6	10	4	0,40-	0,375
	Nein	1	9	10			
<b>Nabelkatheter</b>	Ja	4	2	6	9,3	0,92-	0,062
	Nein	1	13	14			
<b>Arterienkatheter</b>	Ja	3	0	3	8,5	0,97-	0,053
	Nein	2	15	17			
<b>Maschinelle Beatmung</b>	Ja	3	4	7	2,8	0,32-	0,470
	Nein	2	11	13			
<b>Surfactant</b>	Ja	3	2	5	4,5	0,52-	0,207
	Nein	2	13	15			
<b>Blutprodukte</b>	Ja	2	1	3	3,78	0,32-	0,330
	Nein	3	14	17			
<b>Urinkatheter</b>	Ja	1	0	1	4,75	0,10-	0,452
	Nein	4	15	19			
<b>Röntgen</b>	Ja	4	6	10	3,2	0,32-	0,529
	Nein	1	7	8			
<b>CPAP</b>	Ja	3	8	11	0,41	0,05-	0,584
	Nein	2	1	3			
<b>EKG</b>	Ja	2	2	4	2,75	0,199-	0,580
	Nein	2	9	11			
<b>Ultraschall</b>	Ja	5	10	15	1,34	0,18-	0,804
	Nein	0	3	3			
<b>Augentropfen</b>	Ja	3	10	13	0,67	0,05-	0,672
	Nein	2	2	4			
<b>Physiotherapie</b>	Ja	1	1	2	1,63	0,33-	1,000
	Nein	4	9	13			

In der univariablen Analyse fand sich keine signifikante Assoziation mit den erhobenen Expositionen. Das relative Risiko ein Fall zu sein war jedoch nicht signifikant bei denjenigen erhöht, die eine in Tabelle 5 genannte invasive Maßnahme hatten. Zur Untersuchung ob eher invasive Maßnahmen oder eine häufige Manipulation das Risiko erhöhten wurden im Methodenteil beschriebene Scores aus gruppierten Expositionen gebildet. Ein Fall zu sein war nicht signifikant assoziiert mit dem Score für „häufige Manipulation“ (RR<sub>1,39</sub>; 95%CI 0,77-2,92) und nicht signifikant mit dem Score für „invasive Maßnahmen“ (RR<sub>1,37</sub>; 95%CI 0,97-1,96).

Zur Untersuchung, ob ein „intensiver Kontakt mit Personal“ einen Einfluss auf das Risiko ein Fall zu sein hat, wurde ein kumulativer Score bestehend aus beiden oben beschriebenen Scores gebildet. Ein Fall zu sein war assoziiert mit dem kumulativen Score für „intensiver Kontakt mit Personal“ (RR 1,44 95%CI 1,02-2,19).

Keine signifikante Assoziation mit einer Kolonisation oder Erkrankung durch den Ausbruchsstamm der ESBL-bildenden *K. pneumoniae* zeigten Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Liegedauer, Nahrungsmittel, intravenöse oder orale Medikation, Grunderkrankungen oder die Vorgeschichte der Mutter.

Es fand sich eine signifikante Assoziation der Exposition zu einem Desinfektionsmittel (RR 6; 95% CI 1,45-24,69). In Rücksprache mit der Klinik stellte sich heraus, dass dies auf einen Dokumentationsbias in den Akten zurückzuführen ist. Laut Personal wurde bei allen Kindern die Nabelpflege mit diesem Desinfektionsmittel durchgeführt.

## 6.2 Laborergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchungen der humanen und Umgebungsproben inklusive der Beurteilung durch das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger sind in den Kapiteln zu Fallsuche (6.1.1), Umgebungsuntersuchungen(6.4) und Personalscreening (6.5)dargestellt.

Das Konsiliarlabor für Klebsiellen in Kiel untersuchte den Kapseltyp bei vier humanen Isolaten und vier Isolate aus Umgebungsuntersuchungen. Bei allen wurde Kapseltyp 33 nachgewiesen.

Die Desinfektionsmitteltestung ergab keine Resistenz der untersuchten Ausbruchs isolate gegenüber dem im Klinikum Bremen-Mitte verwendeten Desinfektionsmitteln bei der Anwendung der empfohlenen Konzentration (Ergebnismitteilung per E-Mail vom 30.03.2012).

## 6.3 Stationsbelegung/Personalbesetzung

Im Zwischenbericht vom 29.11.2011 wurde das Verhältnis Bettenbelegung und Anzahl des eingesetzten Pflegepersonals auf den Stationen 4027 und 4028 zwischen dem 01.01.2011 und 01.11.2011 dargestellt.

Nach Mitteilung von der Pflegerischen Geschäftsführerin, Klinikum Bremen-Mitte vom 07.12.2011 fiel folgender Fehler in den Darstellungen des Zwischenberichts (Seite 19-20) auf: Die Belegungszahlen wurden aus den Angaben zur prozentualen Auslastung bezogen auf einen Tag ermittelt, wobei für die Station 4028 fälschlicherweise von 16 belegbaren Betten ausgegangen wurde. Tatsächlich gibt es nur 12 belegbare Betten auf Station 4028. Dies wurde in einem Erratum

korrigiert und am 05.12.2011 an die Senatsstelle für Bildung, Wissenschaft und Gesundheit übersandt. Das Erratum ist nicht Teil des Abschlussberichts.

Im vorliegenden Abschlussbericht wird auf eine erneute graphische Darstellung der übersandten Versionen der Listen zur Stationsbelegung und Personalbesetzung für diesen Zeitraum verzichtet.

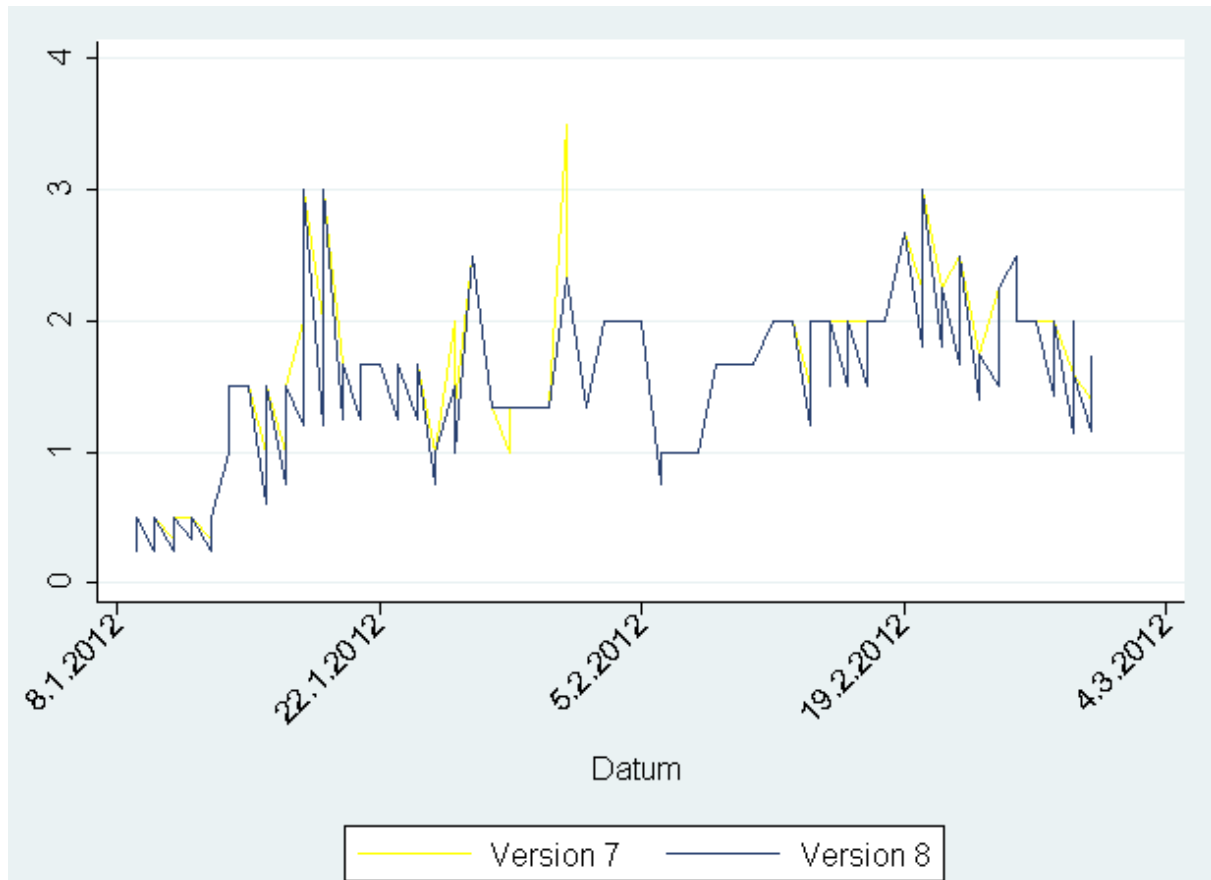
Die Durchschnittswerte des Verhältnisses Stationsbelegung zu Pflegepersonal bezogen auf Station 4027 und 4028, d. h. die Anzahl der von einer Pflegekraft in einer Schicht versorgten Patienten, finden sich in Tabelle 6.

**Tabelle 6: Durchschnittswerte des Patienten zu Pflegepersonal-Verhältnis pro Schicht der vom Klinikum übersandten Version 6 (01.01.2010-01.11.2011) für die Jahre 2010 und 2011.**

<i>2011</i>	<i>Median</i>	<i>Range</i>	<i>Mittelwert</i>
Station 4027	3,0	1,2-5,3	2,9
Station 4028	2,0	0,7-4,0	1,9
<i>2010</i>			
Station 4027	3,33	1,4-6,0	3,29
Station 4028	1,67	0,4-4,3	2,03

In Abbildung 4 ist das Verhältnis Patienten zu Pflegepersonal für den Zeitraum vom 09.01.2012 bis zum 28.02.2012 dargestellt.

**Abbildung 4: Verhältnis Patienten zu Pflegepersonal in 2012, Station 4027, dabei in gelb Version 7 in blau Version 8.**



## 6.4 Umgebungsuntersuchungen, Stationsbegehungen und Pflegebeobachtungen

Zwischen dem 07.09.2011 und 10.11.2011 wurden 348 Umgebungsuntersuchungen durchgeführt.

In 4 Proben der ersten Abstrichserie am 07.09.2011 wurde dabei der ESBL-bildende Erreger *K. pneumoniae* nachgewiesen:

- Schnuller eines betroffenen Kindes Station 4027 (Untersuchung vom 07.09.2011)
- Kanülenabwurfbox Station 4027 (Untersuchung vom 07.09.2011)
- Windelwaage Station 4027 (Untersuchung vom 07.09.2011)
- Hand eines/r Beschäftigten (Untersuchung vom 07.09.2011)

In diesem Bericht werden nur im Hinblick auf den Ausbruchsstamm positive Ergebnisse der Umgebungsuntersuchungen näher erläutert. Andere, hygienisch auffällige Untersuchungsbefunde werden bezüglich ihrer Relevanz zum Ausbruchsgeschehen ggf. in weitergehenden Untersuchungen geprüft, deren Nachverfolgung während dieser Ausbruchsuntersuchung war allerdings nicht die Aufgabe des RKI.



Untersuchungen vor bzw. nach erneuter Schließung der Station 4027: Es wurde dem RKI keine aggregierte Zusammenstellungen vorgelegt, daher ist die Anzahl aller durchgeführten Untersuchungen aus diesem Zeitraum nicht bekannt. Es gab 2 positive Befunde von ESBL *Klebsiella pneumoniae* in Umgebungsuntersuchungen datiert vom 23.02. bzw. 09.03.2012:

- Beruhigungsschnuller aus Mund von Kind mit ESBL-*Klebsiella pneumoniae* Nachweis
- Handschuhbox innen, Zimmer 440

## 6.5 Personalscreening

Im Verlauf des Ausbruchs wurden zwei mikrobiologische Screenings des Personals und anderer Personengruppen durchgeführt.

1. Das Personalscreening unter Leitung des betriebsärztlichen Dienstes des Klinikums Bremen Mitte begann am 03.11.2011.

Die Anzahl der Personen und Personengruppen (Pflegerkräfte, ärztliches Personal, Reinigungskräfte, Besucher), die entsprechend der Anordnung der Senatsstelle Bremen ein Screening erhalten sollten, änderte sich im zeitlichen Verlauf.

Laut Mitteilung des Gesundheitsamts vom 18.11.2011 wurden bis zum 18.11.2011 insgesamt 344 Personen identifiziert, die ein Screening erhalten sollten und davon hatten 328 Personen mindestens einen Analabstrich abgegeben (eine Probe n=16, zwei Proben n=19, drei Proben n=293). In 10 Fällen wurde ein ESBL-bildender *Escherichia coli* nachgewiesen. Diese 10 Beschäftigten kamen aus unterschiedlichen Bereichen des Zentrums für Kinderheilkunde.

Laut Brief des Instituts für Allgemeine Hygiene, Krankenhaushygiene und Umwelthygiene (Dr. Kappler) vom 13.01.2012 wurden in diesem ersten Screening 560 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter auf ESBL gescreent, dabei seien 12 Träger von ESBL-bildenden *Escherichia coli* identifiziert worden.

2. Das Personalscreening unter Leitung des Gesundheitsamtes begann im Februar 2012. Das GA Bremen hat dem RKI folgende Zusammenstellung übermittelt (Tabelle):

## Mitarbeiterscreening / Screening sonstiger Personen (Eltern, Besucher)

	gesamt n	Arztliches Personal n (%)	Pflegepersonal n (%)	Andere n (%)
Zu screenende Personen	320	45 (14,1%)	143 (44,7 %)	132 (41,2 %)
Erstscreening	277	42	129	106
Zweitscreening	277	42 93,3 % erreicht	129 90,2 % erreicht	106 80,3 % erreicht
Drittscreening	wird <u>nicht</u> durchgeführt*	trifft nicht zu	trifft nicht zu	trifft nicht zu
Keimnachweise gesamt	9 x ESBL (7 Personen)	0	3	4
ESBL- Klebsiellen	kein Fall (bisher)	0	0	0
ESBL- Klebsiellen des Ausbruchs- stamms	kein Fall (bisher)	0	0	0
ESBL-E coli	7 Fälle	0	3	4
Andere Erreger	kein Fall	0	0	0
steriler Abstrich	kein Fall <sup>#</sup>	0	0	0

Stand: 07. Mai 2012

\* Es werden nur 2 Abstrichserien durchgeführt. Jede Serie beinhaltet:  
(alle Abstriche werden vom GA-Personal abgenommen)  
- 1. Abstrichtupfer: rechtes und linkes Ohr  
- 2. Abstrichtupfer: erst Rachenabstrich dann beide Nasenvorhöfe  
- 3. Abstrichtupfer: Analabstrich  
- Inspektion der Hände, bei Auffälligkeiten 4. Abstrichtupfer

# Keine Bestimmung von Begleitflora, jeder Tupfer wird  
- direkt auf einer ESBL-Platte ausgestrichen  
- zusätzlich über Nacht in einem Nährmedium kultiviert und dann auf einer  
ESBL-Platte ausgestrichen  
(Untersuchung in einem externen Labor, nicht dem Krankenhauslabor)

Ein Nachweis von ESBL-bildenden Klebsiellen ist in beiden Serien des Personalscreenings nicht erfolgt.

## 7 Diskussion

Zwischen April und November 2011 ereignete sich im Zentrum für Kinderheilkunde des Klinikums Bremen-Mitte die erste Phase eines Ausbruchsgeschehens mit ESBL-bildender *Klebsiella pneumoniae*. Zu Beginn der Ausbruchsuntersuchung waren 15 Fälle bekannt. Durch retrospektive Fallsuche im Rahmen der Ausbruchsuntersuchung konnten weitere 7 Fälle identifiziert werden, die dem Ausbruchsgeschehen zuzuordnen waren und vor dem 02.11.2011 einen ESBL-Klebsiellen Nachweis hatten. Darunter der vermeintliche Primärfall, der durch einen Zufallsfund eines seit dem Jahr 2009 in einem Kühlschrank aufbewahrten Isolates identifiziert wurde. Die übrigen 6 retrospektiv identifizierten Fälle wurden über die Auswertung der mikrobiologischen Befunde und der im Rahmen der §23 Absatz 4 IfSG geführten Dokumentation erfasst. Weitere 15 Fälle wurden nach dem 02.11.2011 im Rahmen der prospektiven Fallsuche identifiziert.

### 7.1 Epidemiologische Ausbruchsuntersuchung

#### 7.1.1 Deskriptive Zusammenfassung der Fälle

Von 35 Fällen konnten Daten aus Krankenakten extrahiert werden. Bei 94% der Fälle handelte es sich um Frühgeborene, das Gestationsalter lag im Median bei 30+2 Schwangerschaftswochen und des Geburtsgewicht bei 1244g.

Bei zehn (29%) Fällen konnte der Ausbruchsklon in der Blutkultur nachgewiesen werden. Das Auftreten einer Klebsiellen positiven Sepsis war assoziiert mit männlichem Geschlecht ( $p=0,028$ ). 60% der Fälle waren männlichen Geschlechts. In der Literatur finden sich verschiedene Hinweise auf eine Assoziation von männlichem Geschlecht mit der Entwicklung einer Sepsis (12). Studien, die zeigen, dass bei Frühgeborenen eine Kolonisation mit pathogenen Erregern mit männlichem Geschlecht assoziiert ist, wurden nicht gefunden. Bekannt ist, dass es bei männlichen Frühgeborenen häufiger zu Komplikationen kommt, wodurch mehr intensivmedizinische Interventionen durchgeführt werden (13).

Vier Kinder wurden nicht im Kreißsaal Bremen Mitte erstversorgt, 2 Kinder waren nicht zu der Geburtsklinik exponiert. Im Rahmen des Screening in der Geburtsklinik konnte der Ausbruchsstamm nicht nachgewiesen werden. Es ist daher davon auszugehen, dass die Erregerübertragung erst später in der Kinderklinik stattgefunden hat.

Eine vorausgegangene Antibiotikatherapie lag bei 86% der Fälle vor. In der Literatur konnte wiederholt eine Antibiotikatherapie als Risikofaktor für eine Besiedlung mit pathogenen Keimen identifiziert werden (14, 15). Als vorausgegangene Antibiotikatherapie wurden in unserer Untersuchung alle Antibiotikatherapien vor erstem positivem Nachweis gewertet. Darunter können sich auch Therapien befinden, die durchgeführt wurden, wenn ein Kind Infektionszeichen auf

Grund einer Infektion mit dem Ausbruchserreger ausbildete, der Erreger aber zu diesem Zeitpunkt noch nicht nachgewiesen worden war.

**Limitationen:** Die Daten wurden anhand eines standardisierten Fragebogens von verschiedenen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des RKI aus Krankenakten extrahiert und nicht im Rahmen einer geplanten Studie erhoben. Mit der Patientendokumentation werden Ziele verfolgt wie zum Beispiel Pflegekontinuität und rechtliche Absicherung des Personals, in der Regel erfolgt die Dokumentation aber nicht zu Zwecken der Durchführung von bspw. epidemiologischen Studien.

Den meisten Patientendokumentationen konnte nicht entnommen werden, in welchem Zimmer und an welchem Bettplatz die Patientinnen und Patienten auf der Station lagen. Die Patientendokumentation wurde im Verlauf des Ausbruchs zwar verbessert, aber für die Mehrzahl der Fälle konnte nicht erhoben werden, ob während ihrer Expositionszeit (der Zeit in der die Erregerübertragung vermutlich stattfand) ein Fall in der direkten Nähe, oder beispielsweise vorher im selben Inkubator gelegen hatte.

Ab dem 25.10.2011 wurde auf der neonatologischen Intensivstation ein Screening eingeführt. Nach dem Eintreffen des RKI wurde dieses Screening auf die gesamte Kinderklinik ausgedehnt und zwei Mal wöchentlich durchgeführt. Nach der Wiedereröffnung der Station 4027 wurde das Screening von der Klinik auf ein einmal wöchentlich stattfindendes Screening reduziert. Durch ein engmaschiges Screening lässt sich der Zeitraum in dem die Erregerübertragung stattgefunden haben könnte, eher eingrenzen. Für die Zeit vor Einführung des Screenings ist davon auszugehen, dass Kinder unerkannt kolonisiert waren und dass es weitere unerkannte Fälle gab. Weiterhin ist es bei Fällen nach wiederholten negativen Screeningbefunden erneut zu Nachweisen des Ausbruchsstammes gekommen. Ursachen hierfür könnten eine niedrige Sensitivität des mikrobiologischen Screenings (16) aber auch mögliche Neubesiedlungen mit dem Ausbruchserreger sein.

### 7.1.2 Analyse der Fallgruppen

Während eines Teils der Beobachtungszeit wurden wahrscheinlich überwiegend symptomatische Fälle identifiziert. Beruhend auf dieser Annahme wurden alle bekannten Fälle in Gruppen aufgeteilt. Die Aufteilung erfolgte entsprechend der Art der Fallsuche: 1) vor dem 02.11.2011 bekannte Fälle, 2) seit dem 02.11.2011 mittels retrospektiver oder 3) durch prospektive Fallsuche identifizierte Fälle.

Dabei zeigte sich, dass die zunächst bekannten Fälle tendenziell weniger reif und mit einem geringeren Gewicht geboren worden waren. Acht der 15 bekannten Fälle hatten eine Sepsis. Diese Ergebnisse legen nahe, dass in der ersten Phase des Ausbruchs insbesondere Kinder mit einer symptomatischen Infektion identifiziert wurden und solche, die häufiger mikrobiologische Untersuchungen erhalten hatten.

Zur durchschnittlichen Dauer einer Besiedlung mit ESBL-Klebsiellen bei Neugeborenen und Säuglingen liegen keine allgemein verlässlichen wissenschaftlichen Daten vor. Daher kann nicht abgeschätzt werden wie lange Fälle unentdeckt kolonisiert waren.

Es muss davon ausgegangen werden, dass vor Einführung des Screenings mit dem Erreger besiedelte Kinder unerkannt auf der Station lagen und es ist wahrscheinlich, dass weitere unentdeckte Fälle existieren. Dafür spricht auch, dass bei einem reifen Neugeborenen erst ca. 6 Monate nach einem stationären Aufenthalt in einer ambulant durchgeführten Routineuntersuchung eine Kolonisation mit dem Ausbruchsklon nachgewiesen wurde.

**Limitationen:** Die Unterschiede zwischen den Fallgruppen könnten auch auf andere Veränderungen in den Umweltbedingungen zurückzuführen sein. So wurde mit dem Beginn unserer Ausbruchsuntersuchung nicht nur ein umfassendes Screening eingeführt, sondern beispielsweise auch eine Kohortierung in 3 Gruppen.

### 7.1.3 Kohortenstudie 2011

Die retrospektive Kohortenstudie wurde durchgeführt, um die Fälle mit der Gesamtpopulation der Neugeborenen, die im Klinikum Bremen-Mitte stationär aufgenommen wurden, zu vergleichen. Mit der Neonatalerhebung werden Personendaten wie Geburtsgewicht und Gestationsalter, aber auch Therapien wie Beatmung, Beatmungszeit, Antibiotikatherapie und intravenöse Zugänge erhoben. Zur Auswertung lag eine Version mit demographischen Angaben im Zeitraum 01.01.2011 bis 31.10.2011.

Insgesamt umfasst die Kohorte 310 Kinder, darunter 20 Fälle. Unter den Nicht-Fällen befinden sich 7 Kinder, die später, nach dem 31.10.2011 als Fall identifiziert wurden. Diese wurden auf Grund des unklaren Fallstatus im Beobachtungszeitraum von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Fälle hatten im Vergleich zu Nicht-Fällen ein signifikant geringeres Geburtsgewicht ( $p < 0,001$ ) und waren weniger reif (bezogen auf Schwangerschaftswoche) ( $p < 0,001$ ).

Unter anderem durch die Ergebnisse der Kohortenstudie 2011 muss angenommen werden, dass es weitere nicht identifizierte Fälle gegeben hat. Eine Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung einer epidemiologischen Studie ist jedoch, dass eine Unterscheidung des Outcomes (Erkrankungsstatus ja/nein), hier die Erfüllung der Falldefinition möglich ist. Dies ist u. a. ein Grund, warum während des Ausbruchsgeschehens 2011 keine weiterreichende analytische Studie durchgeführt wurde.

Die Fälle in dieser Kohorte hatten signifikant häufiger eine Sepsis als Nicht-Fälle ( $p = 0,011$ ). Dies ist einerseits zu erwarten, da die Fälle mit einem pathogenen Erreger besiedelt waren, andererseits erscheint die Sepsishäufigkeit mit 45% der Fälle in dieser Kohorte im Vergleich mit Erfahrungen aus anderen Ausbrüchen hoch. Ruiz et al. fanden in einer Ausbruchsuntersuchung auf einer

spanischen neonatologischen Intensivstation eine Erkrankungshäufigkeit mit multi-resistenten Klebsiellen von 30% (17). Insofern kann auch die Sepsishäufigkeit in dieser Kohorte als Hinweis gesehen werden, dass es weitere unerkannte Fälle gegeben hat.

**Limitationen:** Die Neonatalerhebung dient der Qualitätssicherung und ist nicht als Datenquelle für Ausbruchsuntersuchungen vorgesehen. Da im Klinikum Bremen-Mitte die Daten in die Neonatalerhebung laut Personal häufig erst kurz vor der Entlassung eingegeben wurden und nur ein Datensatz bis zum 31.10.2011 zur Verfügung stand, mussten 8 Fälle nachgetragen werden.

Für die Fälle wurde folgende Definition der Sepsis herangezogen: Es wurden nur ESBL-Klebsiellen Blutkultur positive Sepsisfälle gewertet. Bei den Nicht-Fällen wurden auch klinische Sepsis-Episoden mit anderen Erregern dokumentiert. Dies führt zu einer Unterschätzung des Unterschiedes in der Sepsishäufigkeit zwischen Fällen und Nicht-Fällen.

#### 7.1.4 Zeitliche Überschneidung der stationären Aufenthalte

Zum Überblick über das zeitliche und räumliche Auftreten der Fälle wurde eine graphische Darstellung in Form einer Zeitschiene (18) gewählt (siehe Anhang). Unter der Annahme einer Expositionszeit von 7 Tagen wurde eine epidemiologische Zusammenfassung der zeitlichen und räumlichen Überschneidungen der stationären Aufenthalte erstellt. Es zeigte sich, dass zwischen dem 30.04.2011 und 28.02.2012 durchgehend mindestens ein Fall in stationärer Behandlung in der Kinderklinik Bremen-Mitte war. 65% der Fälle waren in den 7 Tagen vor Erstdiagnose mit mindestens einem positiven Kind auf einer Station. Eine epidemiologische Verbindung zu dem Ausbruchgeschehen besteht über das Geschwisterkind des Indexfalles, welches im April 2011 in stationärer Behandlung war. Bei diesem Kind gab es jedoch keinen Nachweis des Ausbruchserregers.

Es ist unwahrscheinlich, aber nicht auszuschließen, dass der Erreger durchgehend in der Kinderklinik seit dem Jahr 2009 endemisch vorkam. Nicht geklärt ist dann allerdings, wodurch der Ausbruch erst im Jahr 2011 eine Dynamik mit Sepsis- und Todesfällen entwickelte. Die Zugehörigkeit des vermuteten Primärfalles zum Ausbruch wurde erst 2 Jahre nach dem Datum der Probenentnahme nachgewiesen.

Abgesehen vom dem Primärfall könnten alle Fälle durch eine Person zu Person-Übertragung teilweise allerdings über Stationsgrenzen hinweg erklärt werden. Als Vektoren für die Erregerübertragung kämen vor allem transient besiedelte Hände des Personals in Frage. McBryde et al. konnten in einer Studie an zu MRSA-Patienten exponiertem Personal zeigen, dass bis zu 3% des Personals eine transienten Kolonisation der Hände sogar nach dem Waschen der Hände aufwiesen (19). Weiterhin kommen als Vektoren Geräte in Betracht, zu denen jeweils mehrere Kinder exponiert waren wie bspw. Transportinkubator, Röntgengerät, Sonographiegerät, Lautsprecher der Musiktherapie etc. Trotz wiederholten Umgebungsuntersuchungen konnte auf

diesen Geräten kein Keimnachweis erbracht werden. Das Procedere der Reinigung bzw. der Einsatz dieser Geräte wurde teilweise während des Ausbruchsgeschehens verändert, ohne dass dadurch ein Einfluss auf die Erregerausbreitung erkennbar war.

Der Schwerpunkt des Ausbruchsgeschehens lag auf der Station 4027. Insgesamt 33 Fälle waren im gesamten klinischen Verlauf zu dieser Station exponiert. Somit waren die Übertragungen nicht ausschließlich auf eine Station begrenzt.

Zusammenfassend sprechen diese Ergebnisse für eine Person zu Person-Übertragung. Mehrere Quellen auf verschiedenen Stationen, in unterschiedlichen Gebäuden, sind als unwahrscheinlich anzusehen. Vorstellbar ist eine Kombination aus verschiedenen Formen der Übertragung (intermittierend Quelle und Person zu Person-Übertragung). Da sich bei der Erregertypisierung wiederholt genetische Unterschiede fanden, ist das alleinige Vorliegen einer leblosen Quelle als Ursache für Übertragungen eher unwahrscheinlich.

**Limitationen:** Die Untersuchung wurde dadurch erschwert, dass die Expositionszeit nicht eingrenzbar war. Dadurch ist nicht nur unbekannt, wann die Übertragung stattgefunden hat. Es ist auch nicht bekannt, ab wann ein Kind zu einem Fall wurde und den Erreger weiterverbreiten konnte. Die Umsetzung entsprechender Hygienemaßnahmen wie bspw. Kohortierung wird meist erst mit einer dreitägigen Verzögerung nach Probenentnahme begonnen, da zwischen Abstrich und Erregernachweis Zeit für Versand und Diagnostik liegt. In dem vorliegenden Ausbruchsgeschehen fand sich jedoch eine mögliche Expositionszeit, d. h. Zeit zwischen Geburt bzw. stationärer Aufnahme und Erstnachweis, von 2-445 Tagen, die gleichzeitig auch den Zeitraum umschreibt, in dem die Fälle möglicherweise unbemerkt mit dem Ausbruchsstamm kolonisiert waren. Zudem ist es wie bereits erwähnt wahrscheinlich, dass es noch weitere unentdeckte Fälle gegeben hat.

### 7.1.5 Kohortenstudie 2012

Nach Wiedereröffnung der Station 4027 im Januar 2012 kam es erneut zu Besiedlungen und Infektionen mit dem Ausbruchserreger. Da ein mikrobiologisches Screening durchgeführt und die Patientendokumentation angepasst wurde und somit auch die zur Durchführung von epidemiologischen Ausbruchsuntersuchungen notwendigen Anforderungen eher erfüllt wurden, konnte der Einfluss verschiedener Expositionen mittels einer Kohortenstudie untersucht werden. Die durchgeführte retrospektive Kohortenstudie umfasste insgesamt 20 Neugeborene, von denen 5 die Falldefinition erfüllten. Zwei der Fälle verstarben; bei einem Fall konnte der Ausbruchsklon post mortem in der Blutkultur nachgewiesen werden.

In der univariablen Analyse fand sich keine statistisch signifikante Assoziation mit den erhobenen Expositionen. Invasive Maßnahmen erhöhten –wenn auch nicht signifikant- das Risiko ein Fall zu sein. Die Schätzer zeigen hier in dieselbe Richtung, jeweils mit einem relativen Risiko  $>2$ . Das bedeutet, dass mit der Exposition zu einer invasiven Maßnahme, wie beispielsweise Beatmung sich

das Risiko ein Fall zu werden mehr als verdoppelte. Unter den invasiven Maßnahmen fand sich keine, zu der alle Fälle exponiert waren. Daher wurden verschiedene Scores (siehe Methodenteil) gebildet. Ein Fall zu sein war signifikant assoziiert mit dem kumulativen Score für „intensiven Kontakt mit Personal“. Somit passen auch diese Ergebnisse in das Gesamtbild eines Ausbruchsgeschehens durch Person zu Person-Übertragung.

Auch in den während dieser Phase des Ausbruchs durchgeführten Umgebungsuntersuchungen zeigte sich kein wegweisender Befund.

Die Untersuchung der Exposition zu Einzelpersonen des ärztlichen und pflegerischen Personals ergab keine signifikante Assoziation. Alle Fälle hatten Kontakt zu einem Arzt. Für diese Auswertung wurde auf die Dienstpläne zurückgegriffen, wodurch nicht auszuschließen ist, dass dieser Arzt zwar vor Ort war, aber nicht direkt in die Behandlung eines der Fälle involviert war. Auch die Dokumentation der behandelnden Pflegekraft war den Patientenakten nur teilweise zu entnehmen. Die wiederholt negativen Ergebnisse aus den Personalscreenings und diese Ergebnisse lassen jedoch vermuten, dass es am ehesten zu Übertragungen durch transiente Besiedlungen des Personals gekommen sein könnte. Dafür sprechen auch die Ergebnisse aus den Erregertypisierungen der Fälle.

**Limitationen:** Trotz verbesserter Patientendokumentation fehlten einige wichtige Informationen. Eine Zuordnung der Kinder zu einem Bettplatz auf der Station war weiterhin nur teilweise möglich. Zudem gab es Bias in der Patientendokumentation. So bestand eine signifikante Assoziation mit einem Desinfektionsmittel (RR 6; 95% CI 1,45-24,69). Es zeigte sich jedoch, dass alle Kinder der Kohorte zu dem Desinfektionsmittel im Rahmen der Nabelpflege exponiert waren. Dies wurde allerdings bei Fällen häufiger dokumentiert.

Die Expositionszeit der Fälle lag zwischen 1-11 Tagen. Der Klinik war im Rahmen des Ausbruchsgeschehens ein zweimal wöchentlich stattfindendes Screening empfohlen worden. Nach Wiedereröffnung der Station wurde ein einmal wöchentlich stattfindendes Screening durchgeführt. Bei der Analyse der Fälle zeigte sich, dass ein Fall erst nach 12 Tagen mikrobiologisch untersucht wurde. Bei diesem Kind ist nicht auszuschließen, dass es sich um den Primärfall des Ausbruchsgeschehens nach Wiedereröffnung der Station gehandelt hat, was mit einem zweimal wöchentlich durchgeführten Screening möglicherweise hätte erfasst werden können.

## 7.2 Stationsbelegung und Personalbesetzung

Eine Transmission pathogener Erreger konnte in verschiedenen Studien anderer Ausbrüche mit Perioden niedriger Personalbesetzung in Krankenhäusern in Verbindung gebracht werden (9). So zeigte sich wiederholt eine Assoziation zwischen der Anzahl der von einer Pflegekraft zu versorgenden Patienten mit Infektionsraten (8, 9, 20). Weiterhin gibt es Hinweise, dass die Compliance bei der Händehygiene in Zeiten hoher Personalbelastung sinken kann (9). Vergleiche



der Literatur zur Bedeutung der Personalbesetzung für die Übertragung pathogener Erreger werden dadurch erschwert, dass zur Beschreibung der Personalbelastung unterschiedliche Quotienten verwendet werden. Der in dieser Ausbruchsuntersuchung verwendete Quotient beschreibt, wie viele Kinder durchschnittlich in einer Schicht von einer Pflegekraft betreut wurden. Sofern die Expositionszeit durch eine frühzeitige Implementierung eines regelmäßig in kurzen Intervallen stattfindenden mikrobiologischen Screenings eingrenzbar ist, sind mit diesen Daten auch Analysen zu Assoziationen der Personalbelastung mit Erregerübertragungen möglich. Die in der ersten Phase dieser Ausbruchsuntersuchung zur Verfügung stehenden Daten sind bei einer mittleren Expositionszeit von 22 Tagen hierfür nur in sehr eingeschränktem Maße verwendbar (siehe Zwischenbericht).

### 7.3 Quelle und Übertragungsweg

Während der Ausbruchsuntersuchung wurden verschiedenen Hypothesen zur Erregerquelle aufgestellt; diese hypothetischen Quellen werden im Folgenden aufgelistet und bewertet.

1. Eintrag über Geburtshilfe, Reanimationsraum: Im Reanimationsraum wurde keine Quelle identifiziert. Alle Materialien im Reanimationsraum wurden vor dem Wiedereinzug in die renovierte Station 4027 ausgetauscht. Wie oben beschrieben wurden nicht alle Kinder in dem Kreißsaal erstversorgt und es wurden bei den Umgebungsuntersuchungen keine Auffälligkeiten gefunden. Bei einem Screening in der Geburtshilfe wurde der Ausbruchserreger auch nicht identifiziert. Dieser Eintrag ist unwahrscheinlich.

2. Übertragung zwischen den Stationen 4028 und 4027 durch Material oder Personen: Die Stationen 4027 und 4028 liegen ca. 500 m auseinander. Es existieren keine medizinischen Geräte, die zwischen den Stationen ausgetauscht werden, abgesehen von der Transporteinheit, bei der in den Umgebungsuntersuchungen der Ausbruchserreger nicht nachgewiesen wurde.

Dieser Eintrag ist unwahrscheinlich.

3. Übertragung zwischen poststationärer Nachsorge und 4027 durch Material oder Personen: Ebenso wie Hypothese 2 ist dieser Eintrag unwahrscheinlich.

4. Ausscheider im Personal, der bisher nicht durch das Screening erfasst wurde: In den Screeninguntersuchungen des Personals konnte der Erreger nicht nachgewiesen werden.

Dieser Eintrag ist nahezu ausgeschlossen.

5. Punktquelle, die auf Station 4027 verblieben ist bzw. wieder dort hingelangt ist: Die Station wurde einer Grundreinigung unterzogen, einzelne Personalzimmer, sowie die Personalküche schienen jedoch zumindest zum Teil hiervon ausgenommen worden zu sein. Dadurch ist eine

Persistenz des Erregers auf der Station in leblosen Quellen oder auf Oberflächen nicht auszuschließen.

Dieser Eintrag ist möglich.

6. Besiedlung des wasserzuführenden Schlauches des Stationsdesinfektionsgerätes: In am 20.04.2012 entnommenen Probenmaterial eines Schlauches wurde von einem von der Klinik engagierten externen Hygieniker mittels PCR genetisches Material von Klebsiellen nachgewiesen. Es konnte nicht gezeigt werden, dass es sich um den Ausbruchstamm handelt. Derartige Untersuchungen sind störanfällig. Der Ausbruchstamm hat sich in Untersuchungen als sensibel gegenüber Desinfektionsmitteln gezeigt. Dieser Eintrag ist nahezu ausgeschlossen.

Das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger interpretiert die mikrobiologischen Befunde dahingehend, dass alle im Rahmen dieses Ausbruchs eingesendeten und bereits untersuchten Isolate einem zusammenhängenden Geschehen zugeordnet werden können. Der identische Kapseltyp in den in Kiel untersuchten Isolaten aus Bremen deutet nach Interpretation des Konsiliarlabors für Klebsiellen in Kiel auch darauf hin, dass diese mit großer Wahrscheinlichkeit zu dem Ausbruchsgeschehen gehören.

Es wurde ein Isolat aus dem Jahr 2009 gefunden, dass dem Ausbruchsgeschehen zugeordnet wurde. Eine Einordnung dessen fällt schwer, da das Geschwisterkind dieses Kindes im April 2011 geboren wurde und auf Station 4027 lag, der Ausbruchsstamm bei diesem Kind aber nicht nachgewiesen worden war.

Das Ausbreitungsmuster des Erregers schließt eine Punktquelle als alleinige Quelle weitestgehend aus.

Der Ausbruchsklon wurde bisher nicht außerhalb des Klinikums Bremen-Mitte nachgewiesen. *Klebsiella pneumoniae*-Isolate aus verschiedenen Neonatologien in Deutschland wurden vom NRZ für gramnegative Krankenhauserreger mit dem Ausbruchsstamm verglichen und eine klonale Identität von Isolaten verschiedener Einsenderlokalisationen konnte ausgeschlossen werden.

Verschiedene Übertragungswege können hypothetisch als ursächlich in Betracht gezogen werden.

#### **Hypothese für Übertragungsweg A: Person zu Person-Übertragung**

Ein Patient wäre in diesem Szenario der Indexfall, von dem aus es zu einer Übertragung auf einen oder mehrere andere Patienten gekommen sein müsste. Dann wäre der Erreger weiter von Patient zu Patient übertragen worden. Die Übertragung wäre dann mit größter Wahrscheinlichkeit über die Hände des Personals erfolgt.

Die sich bei vielen Fällen überlappenden stationären Aufenthalte von Kindern mit ESBL-Klebsiellen-Nachweis, die in der Zeitschiene erkennbar sind (siehe Anhang), sowie die weiteren oben

dargelegten Untersuchungsergebnisse zeigen, dass diese Art der Ausbreitung in Betracht gezogen werden kann.

### **Hypothese für Übertragungsweg B: Übertragung durch Dauerausscheider**

Die Möglichkeit, dass eine oder mehrere Klinikmitarbeiter den Ausbruchsstamm dauerhaft ausgeschieden haben oder ihn bei akuten oder chronischen Hautveränderungen an den Händen getragen haben könnte, wäre auch in Betracht zu ziehen.

### **Hypothese für Übertragungsweg C: Quelle auf der Station**

Weiterhin könnten theoretisch kontaminierte Geräte oder unbelebte Materialien (einschließlich Oberflächen, Medikamenten, Nährlösungen) als Vehikel fungiert haben. In den Umgebungsuntersuchungen wurde unter anderem an einer Windelwaage und einem Kanülenabwurf der Ausbruchsklon nachgewiesen. Der Erreger wurde jedoch nicht an einem medizinischen Gerät nachgewiesen, zu dem die Fälle alle direkt exponiert waren. Die epidemiologischen Untersuchungen ergaben auch keinen Hinweis darauf, dass über eine solche Quelle die Mehrzahl der Fälle erklärt werden könnte.

In den bisherigen PFGE-Analysen zeigten sowohl die Umgebungsisolate als auch die Isolate von Patientinnen und Patienten kleine Unterschiede der Bandenmuster, die sich durch Punktmutationen sowie Deletionen des Erregers erklären ließen. Dies ist wahrscheinlicher in einem Milieu, in dem sich der Erreger vermehren kann und spricht daher eher für eine Person zu Person-Übertragung als für die Existenz einer Punktquelle. Es sind allerdings auch Punktquellen denkbar, in deren Milieu es zu einer Erregervermehrung und damit zu genetischen Veränderungen kommen könnte, wie es beispielsweise für *Pseudomonas aeruginosa* beschrieben ist (16).

Die bisherigen Auswertungen der Krankenakten und der Umgebungsuntersuchungen ergaben keinen Hinweis dafür, dass eine Untersuchung, Intervention, unbelebte Materialien oder Geräte als zentrale Übertragungsquelle des Ausbruchs verantwortlich gewesen sein könnten. Auch die zeitlich-räumliche Verteilung des Ausbruchs macht diesen Übertragungsweg als alleinige Ursache wenig wahrscheinlich.

Die Station wurde einer Grundreinigung unterzogen, einzelne Personalzimmer, sowie die Personalküche schienen jedoch zumindest zum Teil hiervon ausgenommen worden zu sein. Dadurch ist eine Persistenz des Erregers auf der Station in leblosen Quellen oder auf Oberflächen nicht auszuschließen.

Nach den hier vorliegenden Ergebnissen ist eine Ausbreitung durch Person zu Person-Übertragung am wahrscheinlichsten. Es ist jedoch keineswegs ausgeschlossen, dass zwischenzeitlich auch ein Gegenstand kontaminiert gewesen sein könnte, von dem aus der Erreger dann auf ein oder mehrere Kinder übertragen worden wäre.

## 8 Schlussfolgerung

Die Herkunft des Ausbruchsstammes konnte in dieser Ausbruchsuntersuchung nicht ermittelt werden. Bei dem Übertragungsweg handelte es sich am ehesten um eine protrahierte Person zu Person-Übertragung. Diese Vermutung wird unterstützt durch die Ergebnisse der Kohortenstudie 2012 und die Typisierungsergebnisse. Das Wiederauftreten des Erregers im Februar 2012 kann möglicherweise durch Persistenz auf der Station oder Wiedereintrag durch eine/n transient besiedelte/n Mitarbeiterin/Mitarbeiter erklärt werden. Zum Zeitpunkt des Wiederauftretens lag ein bekannter Fall, bei dem der Ausbruchserreger nachgewiesen worden war, im Klinikum Bremen-Mitte auf einer anderen Station.

Der letzte uns bekannte ESBL *Klebsiella pneumoniae*-Erstnachweis mit dem Ausbruchsstamm im Zentrum für Kinderheilkunde des Klinikums Bremen-Mitte erfolgte bei einem asymptomatischen Kind am 10.05.2012 im Rahmen des Screenings. Es ist davon auszugehen, dass gelegentlich noch Kinder, die mit dem Ausbruchsstamm kolonisiert sind, in der Klinik behandelt werden.

## 9 Literatur

1. Hahn H, Kaufmann SHE, Schulz TF, Suerbaum S. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 6 ed. Heidelberg: Springer; 2009 2009.
2. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. Infection. 1983;11(6):315-7.
3. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. ClinMicrobiolRev. 2005;18(4):657-86.
4. Paterson DL, Ko WC, Von GA, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. AnnInternMed. 2004;140(1):26-32.
5. Gastmeier P, Groneberg K, Weist K, Ruden H. A cluster of nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in a neonatal intensive care department: Identification of transmission and intervention. AmJInfectControl. 2003;31(7):424-30.
6. Gastmeier P, Loui A, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Zuschneid I, Sohr D, et al. Outbreaks in neonatal intensive care units - they are not like others. AmJInfectControl. 2007;35(3):172-6.
7. Faust K, Göpel W, Herting E, Härtel C. Sepsis bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht. Chemotherapie Journal. 2011;20(1):1-8.
8. Koch-Institut KfKulbR. Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500g. Gesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz. 2007;2007(50):1265-303.
9. Clements A, Halton K, Graves N, Pettitt A, Morton A, Looke D, et al. Overcrowding and understaffing in modern health-care systems: key determinants in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission. Lancet InfectDis. 2008;8(7):427-34.
10. Bauer K, Vetter K, Groneck P, Herting E, Gonser M, Hackeloer BJ, et al. [Recommendations on the structural prerequisites for perinatal care in Germany]. Z Geburtshilfe Neonatol. 2006;210(1):19-24. Epub 2006/03/25. Empfehlungen für die strukturellen Voraussetzungen der perinatologischen Versorgung in Deutschland.
11. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. JClinMicrobiol. 1995;33(9):2233-9.
12. Wu JH, Chen CY, Tsao PN, Hsieh WS, Chou HC. Neonatal sepsis: a 6-year analysis in a neonatal care unit in Taiwan. Pediatr Neonatol. 2009;50(3):88-95. Epub 2009/07/08.
13. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD, National Institute of Child H, et al. Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. The New England journal of medicine. 2008;358(16):1672-81. Epub 2008/04/19.
14. Jefferies JM, Cooper T, Yam T, Clarke SC. Pseudomonas aeruginosa outbreaks in the neonatal intensive care unit--a systematic review of risk factors and environmental sources. Journal of medical microbiology. 2012;61(Pt 8):1052-61. Epub 2012/06/12.
15. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, Strauss SM, Moore AC, Standiford HC, et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission. Emerging infectious diseases. 2007;13(8):1144-9. Epub 2007/10/24.
16. Singh K, Mangold KA, Wyant K, Schora DM, Voss B, Kaul KL, et al. Rectal screening for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases: comparison of real-time PCR and culture using two selective screening agar plates. Journal of clinical microbiology. 2012;50(8):2596-600. Epub 2012/05/25.
17. Ruiz E, Rojo-Bezares B, Saenz Y, Olarte I, Esteban I, Rocha-Gracia R, et al. Outbreak caused by a multi-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain of new sequence type ST341 carrying new genetic

environments of aac(6')-Ib-cr and qnrS1 genes in a neonatal intensive care unit in Spain. *IntJMedMicrobiol.* 2010;300(7):464-9.

18. Koser CU, Holden MT, Ellington MJ, Cartwright EJ, Brown NM, Ogilvy-Stuart AL, et al. Rapid whole-genome sequencing for investigation of a neonatal MRSA outbreak. *The New England journal of medicine.* 2012;366(24):2267-75. Epub 2012/06/15.

19. McBryde ES, Bradley LC, Whitby M, McElwain DL. An investigation of contact transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Journal of hospital infection.* 2004;58(2):104-8. Epub 2004/10/12.

20. Rogowski JA, Staiger D, Patrick T, Horbar J, Kenny M, Lake ET. Nurse staffing and NICU infection rates. *JAMA pediatrics.* 2013;167(5):444-50. Epub 2013/04/04.