

Ausbrüche von *Serratia marcescens*

auf neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen:

Klinische Aspekte, Risikofaktoren und Ausbruchsmanagement

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Alexander Young-Shin Christian Völz
aus Düsseldorf

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Privat Dozent Dr. med. Arne Simon
2. Gutachter: Professor Dr. med. Martin Exner

Tag der Mündlichen Prüfung: 08.10.2010

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Bonn
Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Direktor: Prof. Dr. med. Dagmar Dilloo

Meinen Eltern und meinem Bruder.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
2 Fragestellung	9
3 Methoden	10
3.1. Recherchemethoden	10
3.2. Studieneinschlusskriterien	10
3.3. Untersucher	10
4 Ergebnisse	11
4.1. Epidemiologische Daten	11
4.2. Infektionsraten	11
4.3. Infektionstypen	11
4.4. Risikofaktoren für die Kolonisation/Infektion mit <i>S. marcescens</i>	12
4.5. Simultane Ausbrüche anderer nosokomialer Erreger	14
4.6. Bestätigte und wahrscheinliche Umgebungsquellen	15
4.6.1. Hände des Krankenpflegepersonals	15
4.6.2. Kontaminierte Desinfektionsmittel	16
4.6.3. Laryngoskope	17
4.6.4. Muttermilch, Formulanahrung und Milchflaschen	18
4.6.5. Multidosisflaschen	18
4.6.6. Baumwolltupfer	18
4.6.7. Wasserentnahmestellen und Siphons	19
4.7. Kolonisierte und infizierte Patienten als bedeutendstes Reservoir	19
4.8. Kolonisation respiratorischer Sekrete	20
4.9. Interventionsmaßnahmen und mikrobiologische Surveillance	20
4.9.1. Gebrauch von Einmalhandschuhen	20
4.9.2. Intensivierte Desinfektion der Umgebung	21
4.9.3. Überwachung durch ein Infektionskontrollteam	22
4.9.4. Genotypisierung	22
4.9.5. Antibiotikaresistenz-Muster	23
4.9.6. Änderung der Antibiotika-Richtlinien für die empirische Therapie	24
4.9.7. Schließung der Station für Neuaufnahmen	24
5 Diskussion	25
5.1. Limitationen	34
6 Empfehlungen für die Handhabung von <i>S. marcescens</i>-Ausbrüchen auf neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen	35
7 Zusammenfassung	39
8 Tabellen	40
9 Tabellenverzeichnis	77
10 Literaturverzeichnis	78
11 Lebenslauf	83

Abkürzungsverzeichnis

BSI	Blutstrominfektion
CI	Konfidenzintervall
E.coli	Escherichia coli
ESBL	Extended-spectrum Beta-Lactamase
HCW	Healthcare worker
IQR	Interquartilsabstand
IR	Infektionsrate
MDR	Multidrug-Resistenz
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NICU	Neonatal intensive care unit
OR	Odds ratio (Quotenverhältnis)
P	p-value (Probabilität)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCICU	Pediatric Cardiac Intensive Care Unit
PICU	Pediatric intensive care unit
PFGE	Pulsfeldgelelektrophorese
RAPD	Randomly-amplified polymorphic DNA

1 Einleitung

Serratia marcescens, ein gramnegatives Stäbchenbakterium, wurde als bedeutender opportunistischer Erreger auf neonatologischen (NICU) und pädiatrischen Intensivstationen (PICU) beschrieben. Larson et al. (2005) identifizierten *S. marcescens* als verursachenden Erreger in 11% aller Sepsis-Fälle auf einer NICU und konnte auf den Händen des medizinischen Personals *S. marcescens* nachweisen (Milisavljevic et al., 2004). In einer Fall-Kontroll-Studie war *S. marcescens* für 16% aller durch gramnegative Keime bedingter Blutstrominfektionen einer NICU verantwortlich (Graham et al., 2006). In einer Studie auf einer italienischen PICU wurde *S. marcescens* als auslösender Infektionserreger bei 8% aller bakteriellen nosokomialen Infektionen beschrieben (Foglia et al., 2007). In dieser Fall-Kontroll-Studie hatten Patienten mit Infektionen durch Antibiotika-resistente Keime gegenüber Patienten mit Infektionen durch Antibiotika-sensible Erreger sowohl eine längere mittlere Aufenthaltsdauer auf der pädiatrischen Intensivstation (22,9 vs. 12,8 Tage; $P=0,004$) als auch ein höheres Mortalitätsrisiko (Odds ratio, OR, 2,40; CI95, 1,03-5,61) (Foglia et al., 2007). Shah et al. (2007) berichteten von einer postoperativen Blutstrominfektion durch *S. marcescens* nach Sternotomie bei einem pädiatrisch-kardiologischen Intensivpatienten.

Im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie mit Berücksichtigung von Fällen aus den Jahren 1980-2004 untersuchte Bizarro et al. (2007) 25 sporadisch aufgetretene *S. marcescens*-Blutstrominfektionen (BSI) auf einer NICU. Im Vergleich mit den nicht-infizierten Kontrollpatienten wurden als unabhängige Risikofaktoren für eine *S. marcescens*-Bakteriämie das Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters (OR, 4,33; CI95 1,41 bis 13,36) oder einen chirurgischer Eingriff (OR, 5,67; CI95 4,57 – 324,47) identifiziert. Auch in dieser Studie fand sich in der Patientengruppe mit *S. marcescens*-BSI eine höhere Gesamtmortalität (44% vs. 2%; OR, 38,50; CI95 4,57 – 324,47).

Im direkten Vergleich der mit *S. marcescens* infizierten Patienten mit *E. coli*-assoziierten BSI zeigte sich für Kinder mit *S. marcescens*-BSI ein späterer Infektionsbeginn (Medianwert 33. vs. 10. Lebenstag; $p < 0,0001$) und ein zum Zeitpunkt der Infektion häufigerer Einsatz von zentralen Venenkathetern (OR, 7,77; CI95 2,48 – 24,31).

Zudem war bei Patienten mit *S. marcescens*-Sepsis im Vergleich zu den Patienten mit systemischer *E.coli* Infektion der Anteil der Patienten mit Meningitis signifikant erhöht (24% vs. 7%; OR, 3,98; CI95 1,09 – 14,50).

In einem Bericht über fünf Frühgeborene mit septikämischem Verlauf während eines nosokomialen *S. marcescens*- Ausbruches dokumentierten Berger et al. (2002) die potentiell verheerenden Folgen einer Late-onset-Infektion bei Frühgeborenen durch *S. marcescens*. Drei von fünf Patienten entwickelten eine Meningitis mit multiplen zerebralen Abszessen. Relativ mild ausgeprägte klinische und laborchemische Infektionszeichen standen bei diesen Frühgeborenen ausgedehnte Gewebeschädigungen im zentralen Nervensystem gegenüber, die am besten mittels Magnetresonanztomographie dargestellt werden konnten. Ein Kind mit einer *S.marcescens*-Meningitis (Geburtsgewicht 804 g, Gestationsalter bei Geburt 25 Wochen) wurde für 10 Tage mit Amikacin und für 51 Tage mit Meropenem behandelt. Zusätzlich wurde über 15 Tage Fosfomycin verabreicht (Berger et al., 2002).

Anderson et al. (2008) beschrieben die Infektionsrate (IR; Anteil der mit gramnegativen multiresistenten Keimen kolonisierten Patienten, die in der Folge mindestens eine Infektion durch diesen Erreger erleiden); 70 % der Isolate dieser Fallserie produzierten Extended-spectrum Beta-Lactamasen (ESBL).

Die Infektionsrate war bei NICU-Patienten mit Kolonisation durch *S. marcescens* (1:6; 17%) wesentlich höher als bei Kindern mit Besiedelung durch *Enterobacter cloacae* (1:41; 2,4%), *Enterobacter aerogenes* (1:11;9%), *Klebsiella pneumoniae* (1:27; 3,7%) und *Citrobacter freundii* (1:112; 0,9%).

2 Fragestellung

Ziel dieser Dissertation ist die strukturierte Analyse wichtiger Charakteristika von bislang publizierten *S. marcescens*-Ausbrüchen auf neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen. Auf dieser Untersuchung basierende Empfehlungen sollen der Unterstützung von zeitnahen Entscheidungsprozessen im Ausbruchsmanagement dienen (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, 2002).

Im Rahmen der hier vorgestellten Analyse sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. In welcher klinischen Umgebung [Fachgebiet der Station, Institution, Land] fand der Ausbruch statt?
2. Wie lang war die Dauer des Ausbruchs?
3. Wie groß war die Anzahl der kolonisierten und infizierten Patienten?
4. Wie hoch war die Infektionsrate (Anteil kolonisierter Patienten, bei denen im Verlauf eine Infektion auftrat)?
5. Wie stellte sich die Infektion klinisch dar (Blutstrominfektion, Pneumonie, etc.)?
6. Welche unabhängigen, in multivariaten Analysen bestätigten Risikofaktoren prädisponierten für eine Infektion mit *S. marcescens*?
7. Wie hoch war die Letalität (Tod eines Patienten mit *S. marcescens*-Infektion und Feststellung durch den behandelnden Arzt, dass die Infektion zum letalen Ausgang beigetragen hat)?
8. Welche infektionsepidemiologischen oder molekularbiologischen Typisierungsmethoden wurden angewendet und welche in-vitro Antibiotika-Empfindlichkeit wiesen die mit dem Ausbruchsgeschehen assoziierten Isolate von *S. marcescens* auf?
9. Gab es eine gemeinsame Quelle des Ausbruchs bzw. konnten Transmissionswege und/oder Umgebungsreservoir identifiziert werden?
10. Welche Interventionen führten zu einer Eindämmung des Ausbruchs?

3 Methoden

3.1. Recherchemethoden

Die Datenbank der National U.S. Library of Medicine des National Institutes of Health (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) wurde zur Suche nach Originalarbeiten mit folgenden Suchbegriffen eingesetzt: “*Serratia marcescens*”, “outbreak”, “ neonates”, “pediatric patients”, “nosocomial infection”. Als zusätzliches wichtiges Instrument für die Literatur-Recherche diente die „Outbreak Database“ des Nationalen Referenzzentrums für die Surveillance nosokomialer Infektionen, in der ein erheblicher Anteil aller publizierten Ausbrüche hinterlegt ist (<http://www.outbreak-database.com/>) (Gastmeier et al., 2004).

Die Analyse wurde auf international in Englisch publizierte Originalarbeiten beschränkt. Literaturverzeichnisse der primär identifizierten Studien wurden hinsichtlich relevanter Publikationen mit den Ergebnissen der Recherche abgeglichen.

3.2. Studieneinschlusskriterien

In die Primäranalyse wurden nur solche Studien eingeschlossen, in denen der Nachweis der Klonalität der korrespondierenden *S.marcescens*-Isolate mit geeigneten Methoden (Pulsfeld-Gelelektrophorese, verschiedene molekulargenetische Methoden) geführt wurde.

3.3. Untersucher

Die Auswahl der Primärliteratur wurde vom Verfasser dieser Dissertation mit dem verantwortlichen wissenschaftlichen Projektleiter, Priv. Doz. Dr. med Arne Simon (Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn), abgestimmt.

4 Ergebnisse

4.1. Epidemiologische Daten

Insgesamt wurden 27 Studien in die Analyse eingeschlossen, in denen 34 Ausbrüche beschrieben wurden (Tabelle 1). Mit 93% fand der Großteil aller publizierten Ausbrüche dabei im klinischen Umfeld einer NICU statt. Ein Ausbruch ereignete sich jeweils auf einer PICU (Cimolai et al., 1997) und auf einer pädiatrisch kardiochirurgischen Intensivstation (PCICU) (Manning et al., 2001). In zwei Publikationen wurde von einer Ausweitung des Ausbruchs von einer NICU auf eine PICU desselben Krankenhauses berichtet (Miranda et al., 1996; Steppberger et al., 2002). Die mittlere Dauer der Ausbrüche betrug 6 Monate (Zeitspanne:1-24 Monate; Interquartile-Abstand, IQR 3-8 Monate). Insgesamt waren 575 kolonisierte oder infizierte Patienten involviert. Die mediane Gesamtzahl kolonisierter oder infizierter pro Ausbruch betrug 13 (Spannweite : 4-75; IQR, 7-26).

4.2. Infektionsraten

Die mediane Infektionsrate (IR) betrug 44% (IQR, 23-59%); ausgenommen eine Studie, die keine Informationen über die IR enthielt (Friedman et al., 2008) und vier Studien, die ausschließlich Patienten mit *S. marcescens* Infektionen beschrieben (Cullen et al., 2005; Jang et al., 2001; Milisavljevic et al., 2004; Miranda et al., 1996).

4.3. Infektionstypen

Die in den 27 Studien erwähnten klinischen Manifestationen der *S. marcescens* Infektionen sind entsprechend ihrer Prävalenz aufgelistet und finden sich zudem in Tabelle 2. Die Gesamtzahl der Patienten, die von den unten genannten Infektionen betroffen waren, betrug n=239:

- Blutstrominfektion (n=112; 47%);
- Konjunktivitis (n=61; 26%);
- Pneumonie (n=30, 13%);
- Harnwegsinfektionen (n=19; 8%)
- Meningitis (mit/ohne intrazerebrale Abszesse) (n=16; 7%);

- Chirurgische Wundinfektion (n=7; 3%)

Zusätzlich dokumentierte Infektionen waren Otitis externa (n=2), Gastroenteritis (n=8), Enterokolitis und Omphalitis (n=1) (Fleisch et al., 2002), Omphalitis (n=1) (Jang et al., 2001), septische Arthritis (n=2) (Manning et al., 2001) und Peritonitis/Peritonealabszess (n=7) (Maragakis et al., 2008).

In einem von David et al. (2006) beschriebenen Ausbruch identifizierte man zwei Bakterienstämme deutlich unterschiedlicher Virulenz. Diese Stämme waren für zwei zeitlich aufeinander folgende Ausbrüche verantwortlich, zirkulierten jedoch kurzzeitig simultan. Insbesondere der erste Stamm wies eine ausgeprägte Pathogenität auf. Bei drei von vier infizierten Neugeborenen kam es zu einem septischen Verlauf. Zwei dieser Fälle waren zusätzlich mit Meningitis und folglich letalem Ausgang assoziiert. Der zweite Stamm führte lediglich zu Kolonisationen sowie zu oberflächlichen Infektionen.

4.4. Risikofaktoren für die Kolonisation/Infektion mit *S. marcescens*

In multivariaten Analysen bestätigte und aus Fall-Kontroll-Studien hergeleitete unabhängige Risikofaktoren wurden in insgesamt 6 Studien beschrieben:

a) Archibald et al. (1997a)

- Mutter mit Chorioamnionitis (OR, 16,9; CI95, 4,4-81; P<0,01);
- Sehr geringes Geburtsgewicht (< 1000g) (OR, 4,0; CI95, 1,2-14,3; P<0,01);
- Persistierender Ductus arteriosus (OR, 29; CI95, 3,4-647; P<0,01);
- Exposition gegenüber einer bestimmten Pflegekraft (OR, 4,8; CI95, 1,2-20; P=0,02).

b) Assadian et al. (2002)

- Pränatale antibiotische Behandlung der Mutter mit Cefuroxim (OR, 17; CI95 1,3 – 489,5; P=0,028).

Assadian et al. (2002) stellten heraus, dass die Indikation für eine antibiotische Therapie bei Müttern reevaluiert werden sollte, um einen nicht sachgemäßen Einsatz von Antibiotika mit der Gefahr von Resistenzentwicklungen zu vermeiden.

Intrapartale Antibiotika-Prophylaxe für Streptokokken der Gruppe B wurden zudem als Risikofaktor für Early-onset-Infektionen bei Neonaten durch gramnegative Bakterien diskutiert (Stoll et al., 2002). Der Großteil der Daten nimmt dabei jedoch Bezug auf Early-onset-Infektionen durch *E.coli*.

c) **Crivaro** et al. (2007)

- Gesamtdauer des Krankenhausaufenthalts (OR, 1,069; CI95, 1,26-1,113; P<0,001)
- Dauer der Ampicillin/Gentamicin-Therapie (OR, 1,316; CI95, 1,021-1,695; P=0,034)

Diese Resultate bestätigten eine antibiotische Kombinationstherapie in der Vorgeschichte des Patienten als Risikofaktor für die Kolonisation/Infektion durch *S. marcescens*.

d) **Friedman** et al. (2008)

- Vaginale Geburt an demselben Krankenhaus (OR, 3,4 ; CI95, 1,4-8,2; P= 0,007)
- Verweildauer auf einer NICU > 30 Tage (OR, 4,4; CI95, 1,8-10,6; P= 0,001)

e) **Manning** et al. (2001) (PCICU)

- Exposition gegenüber einer bestimmten Pflegekraft (OR, 19,5; CI95, 2,6-416; P = 0,03)
- Dauer des chirurgischen Eingriffs > 3 Stunden (OR, 25,4; CI95, 3,3-570; P<0,001)

Eine aktuelle Übersichtsarbeit (Dresbach et al., 2009) bestätigt die von Manning et al. (2001) beschriebene Dauer des kardiochirurgischen Eingriffs als Risikofaktor für nosokomial erworbene postoperative Infektionen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern.

f) **Sarvikivi** et al. (2004)

- Pränatale mütterliche Infektion (OR, 18,7; CI95, 149 to 236,7; P<0,01)

Analog zu den Erkenntnissen der Assadian-Studie (Assadian et al., 2002) erwies sich eine präpartale antibiotische Therapie der Mutter als unabhängiger Risikofaktor für die nosokomiale Kolonisation/Infektion des Neugeborenen mit *S. marcescens*.

In univariaten Analysen beschrieben einige Autoren "sehr geringes Geburtsgewicht (< 1000g)" sowie "Frühgeburtlichkeit (< 33 Wochen)" als signifikante Risikofaktoren. Außer in einer Studie von Archibald et al. (1997a) stellten sich diese Parameter in multivariaten Analysen als nicht unabhängig heraus (Archibald et al., 1997a; Fleisch et al., 2002).

4.5. Simultane Ausbrüche anderer nosokomialer Erreger

Mit Hilfe von Isolations- und Kohortierungsmaßnahmen sowie strikter Befolgung der Standardhygienemaßnahmen konnte ein simultaner Ausbruch von *S. marcescens* und Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) eingedämmt werden (Campbell et al., 1998). Die im Folgenden genannten Faktoren wurden bei den entsprechenden Begehungen als kritische Kontrollpunkte identifiziert, die zu einer nosokomialen Übertragung beigetragen haben könnten: Inadäquat gereinigte bzw. desinfizierte Arbeitsplatten; Wasserreservoir; inkorrekt installierte Handwaschplätze sowie eine geringe Compliance bei der Händehygiene und beim Einsatz von Handschuhen bei jeglicher Form von Patientenkontakt.

Eine multidisziplinäre Arbeitsgruppe organisierte Schulungen für das gesamte Krankenhauspersonal über die wichtigsten Barrieremaßnahmen zur Ausbruchskontrolle. Kinder mit *S. marcescens*- oder MRSA-Infektion bzw. –Kolonisation wurden isoliert; alle anderen Kinder wurden kohortiert. Trotz eines Anstiegs der Patientenverweildauer auf der NICU pro Monat um 100% in den darauf folgenden 2 Jahren wurden keine weiteren Cluster von *S. marcescens*- oder MRSA- Infektionen mehr beobachtet.

Casolari et al. (2005) konnten zwar im Rahmen eines simultanen Ausbruchs von *S. marcescens* und *K. pneumoniae* auf einer NICU kein gemeinsames Erregerreservoir identifizieren, jedoch wurde eine Kreuzübertragung durch indirekte Patientenkontakte (Hände des Pflegepersonals, Medizinprodukte) als maßgeblicher Übertragungsweg angenommen.

Strikte Implementierung von Händehygiene-richtlinien, die Isolierung/Kohortierung von kolonisierten und infizierten Patienten und eine konsequente Umgebungsdesinfektion beendeten den Ausbruch.

Extended spectrum Betalaktamasen (ESBL) sind in der Regel plasmid-kodierte Resistenzgene, die eine In-vitro- und in vivo Resistenz der Isolate gegen Breitspektrum-Penicilline und Cephalosproine der Gruppe III zur Folge haben. In einem Bericht von Crivaro et al. (2007) führten singuläre Klone von ESBL-bildenden *S. marcescens* und ESBL-bildenden *K. pneumoniae* zu einem simultanen Ausbruch auf einer NICU.

Bis zu 75% der Neugeborenen wurden im Rahmen des Ausbruchs in den ersten zwei Lebenswochen mit den multiresistenten ESBL-bildenden Isolaten besiedelt. Bei fast allen Patienten war der Gastrointestinaltrakt besiedelt (Abstriche von Pharynx und Rektum positiv).

4.6. Bestätigte und wahrscheinliche Umgebungsquellen

Die unterschiedlichen Ausbruchmanagement-Teams führten im Rahmen umfangreicher Untersuchungen mehr als 600 Bakterienkulturen von Medizinprodukten, unbelebten Oberflächen und Wasserresevoiren der Stationen durch. Hinzu kamen 200 Probengewinnungen von Händen des Krankenpflegepersonals (Duggan et al., 1984). Trotz dieser intensiven Untersuchungen konnte in den meisten der 27 ausgewerteten Ausbrüche kein gemeinsames Reservoir in der Umgebung der Patienten identifiziert werden.

4.6.1. Hände des Krankenpflegepersonals

In insgesamt 5 Studien konnte *S. marcescens* von den Händen der Pflegekräfte isoliert werden (Jang et al., 2001; Manning et al., 2001; Milisavljevic et al., 2004; van Ogtrop et al., 1997; Villari et al., 2001). In einer Studie von Jang et al. (2001) wiesen neun Ausbruchsisolate ein identisches PFGE-Muster auf. Stämme ohne epidemiologischen Zusammenhang zeigten davon abweichende PFGE-Muster. Der epidemische *S. marcescens*- Stamm konnte von Handwaschbecken sowie von den Türgriffen der Inkubatoren (Flächen mit häufigem Handkontakt) isoliert werden. Es stellte sich heraus, dass die Hände einer Pflegekraft kolonisiert waren. In zwei Studien war der Kontakt mit einem/einer bestimmten Krankenpfleger/in ein signifikanter, unabhängiger Risikofaktor (Archibald et al., 1997a; Manning et al., 2001). Alle Ausbruchmanagement-Teams sahen die konsequente Händedesinfektion als wichtigen Bestandteil der Barrieremaßnahmen an und schulten ihr Behandlungsteam dementsprechend.

Konsequente Durchführung der Händedesinfektion, die Kohortierung und Isolation von kolonisierten bzw. infizierten Patienten und eine regelmäßige Desinfektion der Inkubatoren (von außen bzw. bei Patientenwechsel) wurden als unverzichtbare Präventivmaßnahmen zur Vermeidung einer weiteren Übertragung von *S. marcescens* auf einer NICU beschrieben (Jang et al., 2001).

Die Eindämmung des von Lai et al. (2004) berichteten *S. marcescens*-Ausbruchs konnte erzielt werden durch Kohortierung von kolonisierten bzw. infizierten Neugeborenen, die eindeutige Zuordnung des Pflegepersonals, den Einsatz von patientenbezogenen Schutzkitteln und Einmalhandschuhen bei Patientenkontakt, das routinemäßig durchgeführte Screening und die Umstellung auf ein alkoholbasiertes Händedesinfektionsmittel (statt Händewaschen).

Manning et al. (2001) veröffentlichten eine epidemiologische Untersuchung zu Ausbrüchen von *S. marcescens* auf einer pädiatrisch-kardiologischen Intensivstation. Die Evaluation des Arbeitsablaufes zeigt Lücken in der Händehygiene der Mitarbeiter.

Milisavljevic et al. (2004) berichteten über zwei *S. marcescens*-Epidemien auf zwei NICUs, wobei mehrere *S. marcescens*-Klone genotypisch differenziert wurden: Auf NICU A konnte unter den Isolaten von Neugeborenen und von Händen des Krankenpflegepersonals ein klonal identisches *S. marcescens* Isolat nachgewiesen werden.

4.6.2. Kontaminierte Desinfektionsmittel

Bei Cimolai et al. (1997) waren alle mit *S. marcescens* infizierten Patienten vorher künstlich beatmet.

Die Aufarbeitung der möglichen Transmissionswege ergab eine nicht sachgerechte Verdünnung eines Glutaraldehyd-haltigen Desinfektionsmittels, das zur Desinfektion einiger Komponenten der Beatmungssysteme eingesetzt wurde. Die Korrektur dieses systematischen Fehlers beendete den Ausbruch.

In einem Bericht konnte das Ausbruchsmanagement-Team des „Centers for Disease Control and Prevention (CDC)“ eine extrinsisch kontaminierte Seife für die hygienische Händewaschung als Umgebungsreservoir des Keims ausmachen (Archibald et al., 1997a).

In einer von Villari et al. (2001) publizierten Studie zeigte die Makrorestriktionsanalyse genomischer DNA mittels Pulsfeld-Gelelektrophorese bei einem Großteil der *S. marcescens*-Isolate identische Bandenmuster. Während vor dem Ausbruch Infektionen

mit *S. marcescens* auf der NICU praktisch nicht vorkamen, wurden während des Ausbruchs 10% bzw. 18% (1998 bzw. 1999) aller nosokomialen Infektionen durch *S. marcescens* verursacht.

Im Rahmen der Untersuchung wurden drei klonal identische Isolate aus zwei Händedesinfektionsmitteln, von den Händen der Pflegekräfte und von einem Inkubator isoliert. Die Desinfektionsmittel-Lösung enthielt als Wirksubstanz Triclosan. Die von ungeöffneten Behältern angelegten *S. marcescens*-Kulturen waren negativ. Die Autoren vermuteten eine Kontamination der Flaschen während deren Benutzung. Trotz einer Umstellung der verwendeten Triclosan-Lösung auf ein Povidon-Jod-haltiges Antiseptikum setzte sich der Ausbruch fort. Erfolgreiche Interventionen, die letztlich zur Kontrolle des Ausbruchs beitrugen, waren die Kohortierung der nicht-kolonisierten Kinder, die Kontaktisolierung der mit *S. marcescens* infizierten oder kolonisierten Kinder und eine intensive Schulung des Pflegeteams hinsichtlich der Verwendung von Einmalhandschuhen (Villari et al., 2001).

Mc Naughton et al. (1995) publizierten eine Fallserie von Kindern einer Tagesstätte mit einer durch *S. marcescens* ausgelösten Konjunktivitis. Der Erreger wurde in einer Flasche mit 0,5% Triclosan-Lösung gefunden, die in der Kindertagesstätte zur Händehygiene der Mitarbeiterinnen in Gebrauch war. Die Kontamination des Triclosans hatte während der Herstellung der Triclosan-Lösung in der Apotheke stattgefunden und ging von einem kontaminierten Luftreinigungsfilter aus, der während der Zubereitung im angrenzenden Raum gewechselt wurde.

4.6.3. Laryngoskope

In einem Bericht von Cullen et al. (2005) veranlasste ein *S. marcescens*-Ausbruch auf einer NICU eine modifizierte Aufbereitung von Laryngoskopen, auf denen das Isolat nachgewiesen worden war. Vorübergehend entschlossen sich die Autoren zur Einführung von Einmal-Laryngoskopen. Unter Abwägung verschiedener Optionen empfahl die Krankenhaushygiene schließlich eine zentrale Aufbereitung der in den Erstversorgungsräumen verwendeten Laryngoskope und den Gebrauch von Einmal-Laryngoskopen für alle anderen Einsatzgebiete. In einer Studie von Jones et al. (2000) konnte *S. marcescens* ebenfalls auf Laryngoskop-Spateln nachgewiesen werden.

4.6.4. Muttermilch, Formulanahrung und Milchflaschen

In einem Bericht von Fleisch et al. (2002) über drei konsekutive Ausbrüche auf einer NICU wurde *S. marcescens* in Milchflaschen (mit Muttermilch) nachgewiesen. Die Untersuchung von Stuhlproben und Magensaft ergab, dass eine Kolonisation bei manchen Neugeborenen bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt stattgefunden haben musste. *S. marcescens* wurde in 6 (32%) von 19 Milchproben und auf den Händen von Mitarbeitern isoliert, die für die Aufbereitung der Milchflaschen zuständig waren. Als Konsequenz wurde eine thermische Aufbereitung der Flaschen in einem Reinigungs- und Desinfektionsgerät implementiert. In der Studie von Gransden et al. (1986) ergab die laborchemische Analyse der klinischen Isolate einen plötzlichen Anstieg der Anzahl der mit *S. marcescens* kolonisierten Patienten auf der NICU. Es stellte sich heraus, dass elektrische Muttermilchpumpen inadäquat desinfiziert wurden. Insgesamt waren dreißig Kinder kolonisiert. Auch hier persistierte der Erreger im Gastrointestinaltrakt der Patienten. Nachdem die Desinfektion der Pumpen mittels einer Natriumhypochlorit-Lösung durch eine thermische Spüldesinfektion bei 80 °C ersetzt wurde, konnte der Ausbruch unter Kontrolle gebracht werden. Auch in dem von Jones et al. (2000) beschriebenen Ausbruch konnte der Ausbruchsstamm von *S. marcescens* in Muttermilchproben isoliert werden.

4.6.5. Multidosisflaschen

Fleisch et al. (2002) detektierten *S. marcescens* in Multidosis-Flaschen, die für die orale Applikation von Medikamenten (Theophyllin zur Behandlung des Apnoe-Bradycardie-Syndroms bei Frühgeborenen). Trotz des Austauschs dieser Flaschen konnten bei einzelnen Patienten im weiteren Verlauf Kolonisationen mit *S. marcescens* festgestellt werden.

4.6.6. Baumwolltupfer

Friedman et al. (2008) identifizierten mit *S. marcescens* kontaminierte Baumwolltupfer als möglichen Vektor für das gehäufte Auftreten von Konjunktividen auf der NICU. Diese Tupfer wurden für die Hautpflege eingesetzt und in einem speziell für NICU-Patienten vorgesehenen Vorratsraum gelagert.

Die Kontamination der Tupfer könnte über die Hände des Pflegepersonals erfolgt sein. Bei zwei Mitarbeitern mit chronischen Hautbeschwerden (Ekzem) ließ sich eine Kolonisation mit *S. marcescens* feststellen.

4.6.7. Wasserentnahmestellen und Siphons

Friedman et al. (2008) konnten keine *S. marcescens* aus Proben von Handwaschplätzen oder Siphons isolieren. Zum gleichen Ergebnis kamen Maragakis et al. (2008). Gleichwohl konnten andere Studien Siphons und Handwaschbecken (Wasserentnahmestellen) als potentiell Erregerreservoir identifizieren (Friedman et al., 2008). Es blieb jedoch unklar, ob die Wasserreservoirs die Quelle dieses Ausbruchs darstellten oder ob eine sekundäre Kontamination der Siphons erfolgt war. Um den Ausbruch einzudämmen, implementierten Lai et al. (2004) den Gebrauch von sterilem Wasser für die Pflege der Frühgeborenen und für das Aufwärmen der Milchflaschen.

4.7. Kolonisierte und infizierte Patienten als bedeutendstes Reservoir

In den meisten Studien wurden kolonisierte oder infizierte Patienten der NICU als das wichtigste Reservoir für *S. marcescens* beschrieben. Auf dem Höhepunkt eines von Duggan et al. (1984) beschriebenen Ausbruchs betrug die Inzidenz rektaler Kolonisation durch *S. marcescens* 95 Prozent.

Die systemische antibiotische Behandlung zeigte keinen nachhaltigen Einfluss auf die gastrointestinale Kolonisation (Donskey, 2004; Gransden et al., 1986). Diese Erkenntnisse trafen insbesondere auf Neugeborene zu (David et al., 2006).

In Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie von Graham et al. (2007) wurden wöchentliche Analabstriche durchgeführt. Zudem wurden Blutkulturen bei Kindern mit Verdacht auf eine Late-onset-Sepsis angelegt. Dabei stellte man eine Korrelation zwischen den bakteriologischen Ergebnissen des Analabstrichs dem Erreger der Bakteriämien fest: 95 % (18 von 19) der in der Blutkultur isolierten *S. marcescens* waren den 6, 7 bzw. 17 Tage zuvor im Analabstrich gefundenen Isolaten genotypisch identisch.

4.8. Kolonisation respiratorischer Sekrete

Im Rahmen eines Ausbruchs auf einer NICU war die Inhalationstherapie ein unabhängiger Risikofaktor für die Kolonisation mit multiresistenten *S. marcescens*. Eine vorübergehende bakterielle Kontamination der Hände des Pflegepersonals und die Übertragung auf Beatmungszubehör war der wahrscheinliche Transmissionsweg (Maragakis et al., 2008). Steppberger et al. (2002) isolierten *S. marcescens* zusätzlich aus einem Auffangbehälter eines Na⁺/K⁺- Analysegerätes, aus Muttermilchproben einer Mutter eines Neugeborenen mit Konjunktivitis und aus Absaugschläuchen von infizierten bzw. kolonisierten Patienten. Die Eindämmung des nosokomialen *S.marcescens*-Ausbruchs konnte anhand folgender Maßnahmen erreicht werden: Einführung von Händehygiene-Schildern, Hygiene-Schulungen, tägliche Berichterstattung von nosokomialen Infektionen durch das Hygienefachpersonal und Durchführung wiederholter Screeninguntersuchungen (Steppberger et al., 2002).

Sarvikivi et al. (2004) identifizierten mittels Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) drei unterschiedliche *S.marcescens*- Stämme auf einer NICU in Helsinki. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass die folgenden Faktoren eine epidemische Ausbreitung des Erregerstammes bedingten:

- Hohe Anzahl Frühgeborener und krankheitsanfälliger Neugeborener
- Überbelegung der NICU während der einzelnen Cluster
- Hohe Wahrscheinlichkeit der Erregerübertragung über die Hände des Personals

4.9. Interventionsmaßnahmen und mikrobiologische Surveillance

4.9.1. Gebrauch von Einmalhandschuhen

Im Rahmen umfassender Untersuchungen nosokomialer *S. marcescens*- Ausbrüche von van Ogtrop et al. (1997) wurde die Mutter eines Patienten mit intrauteriner Infektion als mutmaßliche Ausbruchsquelle beschrieben. Die Eindämmung des Ausbruchs konnte durch einen Aufnahmestopp auf der NICU, strikte Hygienemaßnahmen (u.a. Gebrauch von Handschuhen bei jeder Art von pflegerischer Tätigkeit) und durch Kohortierung der infizierten und kolonisierten Kinder erzielt werden (van Ogtrop et al., 1997).

Bei 10 von 24 (42%) Krankenpflegern, die während der Arbeit am Patienten keine Einmalhandschuhe trugen, wies man eine Kolonisation der Hände mit *S. marcescens* nach. Nach routinemäßigem Einsatz von Handschuhen hingegen fand sich *S.marcescens* lediglich auf den Händen einer von 30 (3%) Pflegekräften.

4.9.2. Intensivierte Desinfektion der Umgebung

Die meisten Ausbruchmanagement-Teams plädierten für eine intensivierete Reinigung und Desinfektion der unbelebten Umgebung des Patienten. Im Sinne einer routinemäßigen Desinfektion aller Handkontaktflächen und wieder verwendbarer Geräte führten Prasad et al. (2001) Desinfektionstücher in fertig konfektionierten Eimern auf einer NICU ein, die mit Hilfe eines Dosierautomaten mit einer Desinfektionslösung befüllt wurden. Diese Strategie war nach Ansicht der Autoren kosteneffektiv und verhinderte Verdünnungsfehler bei der manuellen Zubereitung von Desinfektionslösungen. Dieselbe Arbeitsgruppe plädierte dafür, dass auf der NICU Mützen und Socken sowie Kuscheltiere aus Baumwolle bestehen sollten, da auf diese Weise eine Aufbereitung in der Waschmaschine bei mindestens 60 °C möglich sei (Davies et al., 2000; Fleming und Randle, 2006; Randle und Fleming, 2006).

Bates und Pearse (2005) konnten *Serratia spp.* von zwei Stellen an der Außenseite eines Inkubators isolieren und führten eine Dekontamination der NICU mit Hilfe von Wasserstoffperoxid-Dampf durch [Room Bio-Decontamination Service (RBDSw), BIOQUELL, Andover, Hampshire, UK].

Zuvor wurde diese Methode der Vernebelungsdesinfektion bereits für die Eradikation von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) aus der unbelebten Patientenumgebung angewendet. Über Nacht wurden so Dekontaminationsmaßnahmen der 150 m³ großen Räume und aller Gerätschaften auf Station durchgeführt. Unmittelbar nach der Vernebelungsdesinfektion konnten keine bakteriellen Erreger aus Abstrichen der Oberflächen kultiviert werden. Aus den Daten der Autoren ging nicht eindeutig hervor, ob die Anwendung dieser spezifischen Dekontaminationsmethode letztendlich zu einer Eindämmung des Ausbruchs führte.

4.9.3. Überwachung durch ein Infektionskontrollteam

In zwei Studien wurden unangekündigte Begehungen der betroffenen Station durch das Hygienefachpersonal durchgeführt (Assadian et al., 2002; Campbell et al., 1998). Das Hauptziel dieser Maßnahme war die Möglichkeit einer direkten, unverfälschten Supervision invasiver Eingriffe, der Kontrolle der Compliance des Pflegepersonals mit den Vorschriften der Händehygiene und der Kontaktisolierung. Manning et al. (2001) führten hingegen informelle Beobachtungen durch, um die Compliance des PICU-Personals mit den gemeinsam vereinbarten Barrieremaßnahmen zu evaluieren. Sowohl die behandelnden Ärzte als auch die Pflegekräfte begrüßten die gesteigerte Präsenz des Hygienefachpersonals auf der Station im Rahmen des Ausbruchs-managements.

Zwei Ausbrüche durch *S.marcescens* ereigneten sich in den Jahren 1996 (Miranda et al.) und 2003 (Miranda-Novales et al.) in derselben klinischen Einrichtung. Als Konsequenz aus den Erfahrungen des ersten Ausbruchsgeschehens intervenierte das Hygienefachpersonal während des zweiten Ausbruchs sehr früh. Dieser Umstand trug zu einer schnellen Eindämmung des Ausbruchs bei. Die Begehungen der Station dienten der Erkennung infizierter und/oder kolonisierter Patienten sowie potentieller Erregerreservoirs (z.B. Umgebung, Krankenpflegepersonal). Infizierte und kolonisierte Patienten wurden kohortiert und die Anzahl der Neuaufnahmen auf die NICU wurde begrenzt. Dabei ergaben sich in den Umgebungsuntersuchungen und den Abklatschuntersuchungen der Hände des Pflegepersonals keine Hinweise auf eine Kontamination mit *S. marcescens*.

Die Autoren argumentieren, dass eine zeitweise Schließung der Station für Neuaufnahmen durch die frühe und gezielte Intervention des Hygienefachpersonals verhindert werden konnte.

4.9.4. Genotypisierung (Tabelle 3)

Die von den Ausbruchsmanagementteams eingesetzten Typisierungsmethoden [Pulsfeld-Gelelektrophorese des zuvor mit bestimmten Enzymen aufgespaltene Bakteriengenoms (PFGE) oder Sequenzierung bestimmter Genomabschnitte mit definierten Primern und nachfolgender Polymerase-Kettenreaktion (PCR)] erwiesen sich als sensitiv und spezifisch zum Beweis oder zum Ausschluß der Klonalität der

S.marcescens Isolate. Nur durch die Anwendung dieser Methoden konnte der Ausbruch letztlich bewiesen werden.

Cimolai et al. (1997) konnten mittels ERIC-PCR („Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus - Polymerase Chain Reaction“) unter den 12 Bakterienisolaten 4 verschiedene Genotypen identifizieren. Die Ribotypisierung der Proben deckte auf, dass nicht alle epidemiologisch vermuteten Ausbrüche auf der Ausbreitung klonal identischer Stämme beruhten (Friedman et al., 2008). Fleisch et al. (2002) berichteten über drei konsekutive Ausbrüche, die von drei genetisch unterschiedlichen *S.marcescens*-Klonen verursacht wurden. Steppberger et al. (2002) untersuchten einen nosokomialen Ausbruch von *S. marcescens* auf einer NICU anhand von DNA-Fingerprinting-Methoden. Das Hauptziel dieser Studie bestand darin, die Reliabilität und die schnelle Verfügbarkeit der Ergebnisse von zwei etablierten DNA-basierten Typisierungsmethoden zu vergleichen. Die klinischen Isolate wurden sowohl mittels Makrorestriktionsanalyse durch PFGE als auch mittels PCR-Methoden genotypisiert. Beide Typisierungsmethoden ergaben für die untersuchten 15 Bakterienisolate übereinstimmende Ergebnisse und erwiesen sich im Dienste der Infektionskontrolle als hilfreich.

4.9.5. Antibiotikaresistenz-Muster (Tabelle 3)

Miranda et al. (1996) fanden keine strenge Korrelation zwischen den PFGE-Profilen und der In-vitro- Antibiotikaresistenztestung der *S.marcescens*-Isolate. Steppberger et al. (2002) fanden bei zwei genetisch unterschiedlichen *S. marcescens*- Ausbruchsisolaten, ein identisches Resistenzprofil. Crivaro et al. (2007) führten im Rahmen eines nosokomialen *S. marcescens*- Ausbruchs eine umfangreiche mikrobiologische Untersuchung der Isolate durch.

Dabei kamen sie zu dem Schluss, dass ein Plasmidtransfer via Konjugation zwischen Mikroorganismen sowie eine empirische Antibiotikatherapie mit Ampicillin und Gentamicin möglicherweise zu einer Selektion und Ausbreitung von Gentamicin-resistenten ESBL-produzierenden *S. marcescens* und *K. pneumoniae* auf der NICU beigetragen haben könnten. Ein von Villari et al. im Jahre (2001) beschriebener

Ausbruchsstamm war ebenfalls ein ESBL-Bildner und nur noch sensibel gegen Fluorchinolone, Carbapeneme und Chloramphenicol.

4.9.6. Änderung der Antibiotika-Richtlinien für die empirische Therapie

In vier Studien wurden die Antibiotika-Richtlinien für die empirische Therapie während der Ausbrüche umgestellt. Ziel dieser Umstellung war es, einen zusätzlichen Selektionsdruck infolge des Einsatzes von Cephalosporinen zu vermeiden (Dancer, 2001). David et al. (2006) ersetzten Cefuroxim im empirischen Therapieschema der Late-onset-Sepsis. Duggan et al. (1984) stellten fest, dass eine Exposition gegenüber Breitbandantibiotika, insbesondere gegenüber Cephalosporinen, einen unabhängigen Risikofaktor für die Kolonisation mit *S. marcescens* darstellte. Im Rahmen eines von Jones et al. (2000) beschriebenen Ausbruchs waren die *S.marcescens*-Isolate resistent gegen Cephalosporine. Die empirische Antibiotikatherapie der Late-onset Sepsis wurde von Cefotaxim plus Vancomycin auf Netilmicin und Vancomycin umgestellt. Dabei wurde eine Monotherapie gramnegativer Infektionserregern mit Netilmicin bei Verdacht auf eine *S. marcescens*-Sepsis in Kauf genommen. In der Studie von van Ogtrop et al. (1997) bestand die empirische Therapie der Late-onset-Sepsis vor dem Ausbruch in der Gabe von Vancomycin und Ceftazidim. Während des Ausbruchs wurde entsprechend des Antibiotika-Resistenzmusters auf eine Kombination aus Vancomycin, Ciprofloxacin und Gentamicin umgestellt.

In keiner dieser Publikationen wurde die Umstellung auf ein anderes empirisches Antibiotikaregime systematisch evaluiert (Kohortenstudie oder Randomisation).

4.9.7. Schließung der Station für Neuaufnahmen

Bei 8 von insgesamt 33 Ausbrüchen entschieden sich die Verantwortlichen für eine temporäre Schließung der betroffenen Station für Neuaufnahmen (Assadian et al., 2002; Bates und Pearse, 2005; Casolari et al., 2005; David et al., 2006; Friedman et al., 2008; Jones et al., 2000; Miranda-Novales et al., 2003; van Ogtrop et al., 1997).

5 Diskussion

Die aus dieser Dissertation hervorgegangene Publikation (Voelz et al., 2009) ist die erste international verfügbare systematische Analyse der bisher publizierten Ausbrüche nosokomialer Infektionen durch *S. marcescens* in neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen.

Die bislang beschriebenen Risikofaktoren für die Kolonisation bzw. Infektion mit *S. marcescens* deuten auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Verwendung invasiver Medizinprodukte (z.B. zentralvenöse Katheter) und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei Hochrisikofrühgeborenen hin (Friedman et al., 2008). Hinzu kommt der Selektionsdruck durch den peripartalen Einsatz von Antibiotika bei der Mutter oder den postpartalen Einsatz von Antibiotika (insbesondere von Cephalosporinen der Gruppe III) beim Neugeborenen. In den meisten Berichten erfolgte der erste Nachweis einer Kolonisation mit *S. marcescens* bereits zu einem frühen Zeitpunkt der intensivmedizinischen Behandlung (Crivaro et al., 2007; Fleisch et al., 2002).

In einer von Al Jarousha et al. (2008) veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie wurde *S. marcescens* in Blutkulturen von 159 bestätigten nosokomial erworbenen Fällen von Blutstrominfektionen gefunden. An der Infektion verstarben 70 von 159 (44%) Neugeborene, während sich 89 Kinder wieder erholen konnten. Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten mit *S. marcescens*-Sepsis mit nicht- infizierten Kontrollen verglichen. Da keine Genotypisierung der Isolate erfolgte, wurde diese Studie nicht in unsere Primäranalyse eingeschlossen. In multivariaten Analysen erwiesen sich die folgenden Parameter als unabhängige Risikofaktoren für eine BSI durch *S. marcescens*: Geburtsgewicht < 1500 g (OR, 1,7; P=0,026); Gestationsalter <37 Schwangerschaftswochen (OR, 2,0; P=0,002); und künstliche Beatmung (OR, 2,3; P=0,001). Konfidenzintervalle wurden in der Originalpublikation nicht angegeben.

Im Rahmen des Ausbruchsmanagements erscheint es angemessen vor dem Hintergrund der hohen Letalität systemischer *S. marcescens* Infektionen, bei Frühgeborenen von einem hohen Erkrankungsrisiko auszugehen, solange der klinische Verlauf der kolonisierten Patienten noch unklar ist (Graham et al., 2007).

David et al. (2006) beschrieben zwei zeitlich aufeinander folgende Ausbrüche, die durch zwei Bakterienstämme verursacht wurden. Im Rahmen des ersten Ausbruchs kam es zu septischen Verläufen mit zum Teil letalem Ausgang, während es beim zweiten Ausbruch lediglich zu Kolonisationen und oberflächlichen Infektionen (z.B. Konjunktivitis) kam. Diese Beobachtungen verdeutlichen die Variabilität der Pathogenität und Virulenz unterschiedlicher *S. marcescens*-Isolate.

Manning et al. (2001) berichteten von einer reduzierten Handwasch-Frequenz des Krankenpflegepersonals. Es ist anzunehmen, dass die inkonsequente Händehygiene in Zusammenhang stand mit dem Auftreten von ekzematösen Hauterkrankungen bei zwei Mitarbeitern des Pflorgeteams. Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter mit chronischen Handekzemen sollten nicht in der Pflege von Hochrisikofrühgeborenen eingesetzt werden, weil unter diesen Umständen die Compliance mit der alkoholischen Händedesinfektion gering ist und ein erhöhtes Risiko der dauerhaften Besiedlung der Hände mit nosokomialen Krankheitserregern besteht. Zaidi et al. (1989) beobachteten trotz Einführung umfassender Händehygienerichtlinien eine persistierende Kolonisation der Hände des medizinischen Personals mit *S.marcescens* (17% aller Mitarbeiter). Diese Studie wurde auf Grund fehlender Angaben zur Genotypisierung der Isolate nicht in die Primäranalyse eingeschlossen. Es ist nicht ausreichend, den Mitarbeitern Händedesinfektionsmittel möglichst patientennah zur Verfügung zu stellen und Hinweisschilder (Alerts) zur Händehygiene anzubringen. Die Compliance mit der Händehygiene muss vom Hygienefachpersonal vor Ort überprüft werden. Ein indirektes Maß für die Compliance ist der Verbrauch an Händedesinfektionsmitteln bezogen auf die Patiententage. Wenn für eine Händedesinfektion 3ml Händedesinfektionsmittel erforderlich sind, sind patientenbezogene Verbrauchswerte unter 60ml pro Patient und Tag (entsprechend weniger als 20 Händedesinfektionen) ein Hinweis auf eine unzureichende Compliance auf der entsprechenden Intensivstation (Kaier et al., 2009; Pittet et al., 2000; Rotter, 2001).

Cimolai et al. (1997) beschrieben einen Ausbruch, der durch einen Verdünnungsfehler eines hochkonzentrierten Glutaraldehyd-Desinfektionsmittels zur Reinigung von Beatmungsmaschinen verursacht wurde.

S. marcescens kann Desinfektionslösungen, Handwaschlösungen, Hautcremes und Händedesinfektionsmittel kontaminieren (Archibald et al., 1997a; McNaughton et al., 1995). Wird dies nicht ausgeschlossen, kann die stringente Umsetzung der Händehygiene mit einem kontaminierten Produkt zur nosokomialen Ausbreitung des Erregers beitragen.

Kontaminierte Laryngoskope stellen während eines Ausbruchs eine mögliche Transmissionsquelle dar (Cullen et al., 2005). Aus diesem Grund sollte eine konsequente Desinfektion und eine kontaminationssicher Lagerung zur Vermeidung einer exogenen Kontamination nach Desinfektion gewährleistet sein (Cullen et al., 2005).

Eine weitere potentielle Übertragungsquelle ist Muttermilch und Formulanahrung. Um systematische Fehler im Zusammenhang mit der Herstellung (Milchküche bzw. Geräte zum Abpumpen der Muttermilch), Lagerung und Verabreichung aufzudecken, ist eine sorgfältige Überprüfung und vor Ort Supervision des gesamten Ablaufes erforderlich.

Während der drei von Fleisch et al. (2002) dokumentierten Ausbrüche wurde eine unzureichende Trennung zwischen sauberen und verschmutzten Arbeitsbereichen in der Milchküche sowie eine inadäquate Aufbereitung von Milchflaschen beobachtet. Ein weiterer Transmissionsweg bestand in der nicht ausreichenden Händedesinfektion des Krankenpflegepersonals vor jeglichem Kontakt mit den Milchflaschen bzw. den Spritzen, in denen die Sondennahrung für Frühgeborene portioniert wurde.

Handwaschplätze, patientennahe Wasserauslässe und Siphons stellten sich in einer Studien als potentielles Erregerreservoir heraus (Friedman et al., 2008). Im Sinne des Vorsorgeprinzips sollte Wasser, das für die Pflege von Hochrisikopatienten (neonatologische und pädiatrische Intensivpatienten eingeschlossen) verwendet wird, frei von Krankheitserregern sein (Exner et al., 2005; Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut, 2007). Insbesondere gilt dies für solche Erreger, die bei einem entsprechenden Patientenkollektiv lebensbedrohliche systemische Infektionen verursachen können (Exner et al., 2005). Die Benutzung von sogenannten point-of-care Wasserfiltern mit

einer Porengröße von 0,2 µm sollte in Bereichen mit Risikopatienten in Erwägung gezogen werden.

Handwaschplätze sollten so konstruiert sein, dass die Bildung von keimhaltigen Aerosolen aus dem Siphon und Wasserspritzer auf angrenzende Arbeitsflächen verhindert werden (Hota et al., 2009).

Horcajada et al. (2006) publizierten einen *S. marcescens*-Ausbruch auf einer chirurgischen Intensivstation, in dem kontaminiertes Wasser, das für die Zubereitung oraler Medikamentenlösungen verwendet wurde, die wahrscheinliche Quelle des Ausbruchs war. Auch für die orale Verabreichung von Medikamenten sollte bei pädiatrischen Hochrisikopatienten mikrobiologisch kontrolliertes Mineralwasser oder steriles (sterilfiltriertes) Wasser verwendet werden.

Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen, dass mit *S. marcescens* kolonisierte Patienten das Hauptreservoir für die nosokomiale Übertragung darstellen (David et al., 2006). In den hier analysierten Publikationen betrug die Inzidenz der gastrointestinalen Kolonisation mit *S. marcescens* bis zu 95 Prozent (Duggan et al., 1984). Bei Verdacht auf oder Nachweis einer Kolonisation des Gastrointestinaltraktes mit übertragbaren multiresistenten gramnegativen Keimen muss zusätzlich zu einer gründlichen Händedesinfektion eine strikte Kontaktisolierung der kolonisierten Patienten veranlasst werden (Einmalhandschuhe v.a. während des Windelwechsels, patientenbezogene Kittel während der Pflege außerhalb des Inkubators).

Dies erfordert im Falle eines Ausbruchs eine Kohortierungsstrategie, die, sofern möglich, auch eine eindeutige Zuordnung des Pflegepersonals vorsieht. Die Umsetzung solcher Isolations- und Kohortierungskonzepte ist im klinischen Alltag aus Gründen der geringen Verfügbarkeit von Isolierzimmern und aufgrund der oft sehr angespannten Personalsituation schwierig. Es darf nicht dazu kommen, dass die kolonisierten oder infizierten Patienten eine schlechtere medizinische Überwachung und Behandlung erhalten. Daher muss frühzeitig über zusätzlich mobilisierbare Personalressourcen nachgedacht werden, ggf. zur Entlastung des qualifizierten Pflegepersonals von pflegefernen Tätigkeiten (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, 2002).

Graham et al. (2007) stellten eine enge Korrelation zwischen gastrointestinaler Kolonisation und der Inzidenz von Bakteriämien fest. Diese Beobachtung spricht für die Umsetzung eines gezielten Screenings auf gastrointestinale Kolonisation mit multiresistenten gramnegativen Erregern, zum Beispiel bei Aufnahme aus anderen Intensivpflegeabteilungen und einmal wöchentlich während eines Intensivstationsaufenthaltes. Dies gilt insbesondere für NICU-Patienten mit sehr geringem Geburtsgewicht (< 1500g), mit kompliziertem klinischen Verlauf, mit multiplen invasiven Interventionen (zentraler Venenkatheter, mechanische Beatmung, chirurgische Eingriffe) sowie mit verlängerter Hospitalisierung und wiederholter Behandlung mit Breitspektrum-Antibiotika (Zafar et al., 2001).

Giles et al. (2005) untersuchten 44 Fälle von Kolonisationen mit *S.marcescens* bei neonatologischen Intensivpflegepatienten. Diese Studie wurde nicht in die Primäranalyse eingeschlossen, da keine genotypisierenden Methoden verwendet wurden. Im Zuge der Infektionskontrollmaßnahmen wurden bei jedem Kind Probenentnahmen aus dem Gastrointestinal- und dem Respirationstrakt durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass ein signifikanter Anteil der involvierten Patienten entweder eine gastrointestinale (39%) oder eine respiratorische (22%) Kolonisation aufwies. Die Autoren schlussfolgerten, dass im Falle einer Probengewinnung aus nur einer der beiden Lokalisationen ein erheblicher Anteil kolonisierter Kinder unerkannt geblieben wäre. Diese Erkenntnisse legen die Durchführung eines Routinescreenings auf gastrointestinale und respiratorische Kolonisation durch *S. marcescens* im Rahmen des Ausbruchsmanagements nahe. Während einer Epidemie sollten zudem Abstriche von weiteren potentiellen Kolonisationslokalisationen entnommen werden (Kathetereintrittsstellen, Augen, Wunden, Urin).

Auch Steppberger et al. (2002) beschrieben die Kolonisationen der Atemwege mit *S. marcescens*. Bei offen abgesaugten intubierten Kindern und beim Absaugen der Atemwege eines nicht intubierten Kindes sollte das Anlegen eines Mundnasenschutzes und ggf. einer Schutzbrille erwogen werden (Crivaro et al., 2007). Geschlossene Absaugsysteme können bei intubierten Kindern aus Gründen der besseren Eindämmung von Vorteil sein (Cordero et al., 1997; Cordero et al., 2000)

Mögliche Ursachen für die hohe Inzidenz bakterieller Konjunktividen in den entsprechenden Ausbruchskollektiven sind eine exogene Kontamination der Bindehaut während des Absaugvorgangs der oberen Atemwege oder bei der Diskonnektion des Beatmungssystems vom endotrachealen Tubus. Die Augen der Neugeborenen sollten daher während der Atemwegsabsaugung mit sauberen Kompressen (Friedman et al., 2008) abgedeckt werden.

Aus diesen Erkenntnissen können zwei wichtige Konsequenzen bezüglich des Managements eines mutmaßlichen *S. marcescens*-Ausbruchs auf einer neonatologischen und pädiatrischen Intensivstation gezogen werden:

1.) Infizierte und kolonisierte Kinder stellen das wichtigste Sammelbecken für *S. marcescens*-Infektionen dar (Assadian et al., 2002; Casolari et al., 2005). Der wahrscheinlich bedeutsamste Transmissionsweg sind kontaminierte Hände von Ärzten und des Krankenpflegepersonals (inklusive Physiotherapeuten, Röntgenassistenten, Personal in der Milchküche usw.)

2.) Eine unmittelbare Implementierung von geeigneten Barrieremaßnahmen zur Verhinderung einer nosokomialen Übertragung sollte stets oberste Priorität haben. Der Versuch, eine potentielle Umgebungsquelle zu identifizieren und die Typisierung der Isolate dürfen nicht zu einer zeitlichen Verzögerung bei der Implementierung eines Multibarrierekonzepts zur Eindämmung des Ausbruchs führen. Insbesondere für Krankenhäuser ohne die Möglichkeit einer mikrobiologischen Umgebungsuntersuchung (bzw. einer Erreger-Typisierung) ist dies von entscheidender Bedeutung (Prasad et al., 2001).

Jones et al. (2000) betonte die Bedeutung des Informationsflusses zwischen kooperierenden Stationen während eines Ausbruchs. Dies betreffe insbesondere den Kolonisationsstatus von intern oder extern verlegten Neugeborenen.

Bereits vor Kenntnis der Ergebnisse des Aufnahmescreenings sollte die Durchführung einer prophylaktischen Isolation aller Kinder, die von einer betroffenen Station verlegt werden, in Betracht gezogen werden.

Trotz des wiederholten Plädoyers der Infektionskontrollteams für eine gesteigerte Umgebungshygiene und -desinfektion berichtete nur ein Autor über die Bereitstellung von zusätzlichen Pflegekräften zur Umsetzung der empfohlenen, erweiterten Hygienerichtlinien (Manning et al., 2001). Insbesondere in Bereichen mit Hochrisikopatienten hängt die regelmäßige Desinfektion von Handkontaktflächen und von wiederverwendbaren Instrumenten entscheidend von der Verfügbarkeit qualifizierter Arbeitskräfte ab (Hota, 2004). Da pathogene Keime in der unbelebten Umgebung des Patienten überdauern können (Kramer et al., 2006), sollte im Falle eines Ausbruchs die Beschäftigung von zusätzlichem Pflegepersonal bei der Krankenhausverwaltung beantragt werden.

Diverse Studien zeigten auf, dass eine unabhängige Überwachung der klinischen Arbeitsvorgänge durch Hygienefachpersonal in vielen Fällen Defizite aufdecken kann, die dem Behandlungsteam nicht bewusst sind (Assadian et al., 2002; Campbell et al., 1998). Die Erkennung von Verstößen gegen Infektionskontrollstandards wird durch folgende Faktoren beeinträchtigt: Personalmangel, Platzmangel, unzureichende Isolationskapazitäten und eine vermehrte Belastung der Krankenhausbeschäftigten durch einen hohen Anteil schwer kranker Patienten.

Regelmäßige, informelle Beobachtungen sind der beste Ansatz, einen höheren Hygienestandard zu gewährleisten, ohne dabei den Informationsaustausch zwischen Behandlungs- und Infektionskontrollteam zu behindern. Die Ergebnisse dieser Observationen sollten zudem zeitnah diskutiert werden. Gleichmaßen sollte jede Änderung der Richtlinien bzw. der Arbeitsabläufe den klinischen Fachkräften frühzeitig mitgeteilt werden.

Auf Grund der Erfahrungen mit einem Ausbruchsgeschehen aus dem Jahre 1996 (Miranda et al.) wurden während eines zweiten Ausbruchs im Jahre 2003 (Miranda-Novales et al.) in derselben klinischen Einrichtung frühzeitig letztendlich erfolgreiche Hygiene- und Barrieremaßnahmen umgesetzt. Wie eine Vielzahl an Fallberichten veranschaulichen diese beiden Publikationen die herausragende Rolle eines erfahrenen Hygieneteams im Umgang mit der Eindämmung nosokomialer Ausbrüche bestimmter

epidemischer Bakterienstämme (Campbell et al., 1998; Vandenberghe et al., 2002; Vandenbroucke-Grauls und Schultsz, 2002).

Cimolai et al. (1997) fanden mittels ERIC-PCR 4 verschiedene Genotypen unter den 12 Bakterienisolaten und konnten auf diese Weise demonstrieren, dass mehrere epidemische Stämme in einen Ausbruch involviert sein können und somit eine Heterogenität der Bakterienstämme per se einen Ausbruch nicht ausschließt. Durch Konjugation können die in den Ausbruch primär involvierten Isolate zusätzliche Resistenzgene erwerben, so dass sich ihr In-vitro- Resistenzmuster im Verlauf verändert. In den meisten Studien erwies sich die In-vitro- Empfindlichkeitstestung als wenig spezifisch für die Klonalität von *S. marcescens*-Stämmen. Auch genotypisch verwandte Stämme können phänotypisch unterschiedliche Antibiotikaresistenz-Profile zeigen (Milisavljevic et al., 2004).

Der von Crivaro et al. (2007) beschriebene Austausch von Antibiotika-Resistenzgenen zwischen Isolaten derselben Spezies (bzw. zwischen Isolaten unterschiedlicher gramnegativer Spezies, die den Gastrointestinaltrakt des Patienten kolonisieren) ist hinsichtlich einer antibakteriellen Therapie bedeutsam. In letzter Konsequenz kann hieraus im Falle einer systemischen Infektion eine erhebliche Limitation der antibiotischen Therapieoptionen resultieren.

Da es unter der Therapie zu einer Expression chromosomal codierter AmpC-Betalaktamasen (Crivaro et al., 2007) kommen kann, sollten Cephalosporine der Gruppe III wenn überhaupt nur als Kombinationstherapie (z.B. mit einem Aminoglycosid) im Rahmen schwerer systemischer Infektionen durch *S. marcescens* eingesetzt werden. Eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen der Gruppe III und IV kann auf eine Produktion von ESBLs und/oder auf eine Überexpression von AmpC-Enzym zurückzuführen sein. Carbapeneme (in der Pädiatrie v.a. Meropenem) sind stabil gegen die meisten ESBL Varianten. Sie sollten daher im Falle von Kolonisationen durch multiresistente *S. marcescens* als Mittel der ersten Wahl für die empirische bzw. gezielte antibiotische Therapie eingesetzt werden (David et al., 2006).

Bei Vorliegen einer Meningitis ist hochdosiertes Meropenem (3 x 40mg/kg/Tag) indiziert (Ayalew et al., 2003; Nicolau, 2008; Yang und Guglielmo, 2007).

Bei Patienten mit ZNS-Infektionen und bestätigter In-vitro-Sensibilität gegenüber Fosfomycin (Falagas et al., 2008) kann die Kombination von Meropenem mit Fosfomycin prognostisch günstige Auswirkungen haben (Berger et al., 2002).

Die Indikationen für den Gebrauch von systemischen Fluorchinolonen in der Pädiatrie wurden von der (American Academy of Pediatrics und Committee on Infectious Diseases) im Jahre 2006 überprüft. Gemäß dieser Therapieempfehlungen sollte die Gabe von Fluorchinolonen Situationen vorbehalten sein, in denen es keine sicheren und effektiven Alternativen für die Behandlung einer durch multiresistente gramnegative Keime verursachten Infektion gibt. Im Falle von Ausbrüchen durch multiresistente *S.marcescens*-Isolate könnte somit eine Therapie mit Fluorchinolonen gerechtfertigt sein (van Ogtrop et al., 1997; Villari et al., 2001).

Von insgesamt 33 Ausbruchmanagement-Teams entschieden sich 8 für eine temporäre Schließung der betroffenen Station für Neuaufnahmen (Assadian et al., 2002; Bates und Pearce, 2005; Casolari et al., 2005; David et al., 2006; Friedman et al., 2008; Jones et al., 2000; Miranda-Novales et al., 2003; van Ogtrop et al., 1997). Ein damit einhergehender substantieller Rückgang der Patientenfallzahlen bedeutet einen erheblichen finanziellen Verlust für die betroffene Klinik (Assadian et al., 2002; Bates und Pearce, 2005; Casolari et al., 2005; David et al., 2006; Friedman et al., 2008; Jones et al., 2000; Miranda-Novales et al., 2003; van Ogtrop et al., 1997). In manchen Regionen kann eine temporäre Schließung einer NICU oder PICU eine maßgebliche Beeinträchtigung der regionalen medizinischen Versorgung nach sich ziehen. Praktikable Alternativen sind in solchen Fällen die Bereitstellung von zusätzlichen Isolierzimmern außerhalb der Station (Ben-Abraham et al., 2002) und von Personal anderer Stationen (Maragakis et al., 2008), um so die strikte Kohortierung und Kontaktisolation aller infizierten oder kolonisierten Patienten zu ermöglichen.

Eine Schließung der Station für Neuaufnahmen muss in den folgenden Fällen in Betracht gezogen werden:

- Implementierung der Hygienerichtlinien, der Kontaktisolation- und Kohortierungsmaßnahmen führen nicht zur Eindämmung des Ausbruchs

- Das Krankenhaus verfügt nicht über genügend Einzelzimmer, um eine suffiziente Isolierung bzw. Kohortierung der kolonisierten bzw. infizierten Patienten zu gewährleisten (Ben-Abraham et al., 2002).
- Überbelegung und Personalmangel waren entscheidende Faktoren in der Entstehung von Hygienelücken während des eigentlichen Ausbruchs (Andersen et al., 2002; Archibald et al., 1997b; Haley et al., 1995; Harbarth et al., 1999; Hugonnet et al., 2004; Montanaro et al., 1984; Sarviki et al., 2004).

5.1. Limitationen

Die für diese Analyse selektierten Studien waren alle mit bestätigten *S. marcescens*-Ausbrüchen assoziiert. Allerdings hatte ein Großteil der Studien eher deskriptiven Charakter. Zudem fanden dabei Quellen mit unterschiedlicher Methodik Verwendung und die meisten Publikationen waren retrospektive Kohortenstudien. Diese Umstände beeinflussen die Allgemeingültigkeit der Resultate. Sowohl die Daten zur Kolonisations- und Infektionsrate als auch die Angaben zur Letalität müssen daher unter Vorbehalt interpretiert werden. Diese Parameter hängen entscheidend davon ab, welche Screeningmethoden angewendet wurden, ob der Indexfall eingeschlossen wurde und wie mit kolonisierten Patienten verfahren wurde. Ein weiterer Schwachpunkt dieser Analyse ist die Zusammenführung von Veröffentlichungen über Ausbrüche sowohl auf NICUs als auch auf PICUs. Ein solcher Vergleich ist womöglich nicht gerechtfertigt, da diese zwei Patientenkollektive hinsichtlich des Risikoprofils unterschiedlich zu bewerten sind.

Es muss zudem berücksichtigt werden, dass sich die abschließenden Empfehlungen im folgenden Abschnitt nicht aus randomisierten kontrollierten Studien herleiten. Trotz dieser relativen Einschränkung zur wissenschaftlichen Evidenz von Empfehlungen ist es unabdingbar, dass im Falle eines *S. marcescens* Ausbruchs zeitnahe Entscheidungen getroffen werden, die dem effektiven Infektionsschutz von Hochrisikopatienten in neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen dienen.

6 Empfehlungen für die Handhabung von *S. marcescens*-Ausbrüchen auf neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen

- Bei Vorliegen einer *S.marcescens*-Infektion bei 2 oder mehr Patienten bzw. bei asymptomatischer Kolonisation bei 3 oder mehr Patienten sollte ein Ausbruchsgeschehen vermutet werden.
- Auf Grund der starken Variabilität der Pathogenität und Virulenz verschiedener *S. marcescens*-Isolate sollte zu Beginn eines Ausbruchs, solange der klinische Verlauf der kolonisierten Patienten noch unklar ist, ein Worst-Case-Szenario angenommen werden.
- Unterschiedliche Antibiotikaresistenz-Muster sind kein sicherer Hinweis darauf, dass es sich nicht um genetisch identische Isolate handelt. Aus diesem Grund sollte eine Typisierung der Isolate durch Pulsfeld-gelelektrophorese oder mittels PCR-basierender Methoden durchgeführt werden. Noch vor Kenntnis dieser Ergebnisse sollten Maßnahmen zur Eindämmung einer möglichen nosokomialen Ausbreitung eingeleitet werden.
- Kontaktisoliationsmaßnahmen [Einzelzimmer oder Kohortenpflege; Benutzung von Handschuhen (insbesondere bei Windelwechsel) und patientenbezogenen Schutzkitteln (Pflege außerhalb des Inkubators)] sollten schnellstmöglich für alle kolonisierten und infizierten Patienten implementiert werden.
- Gegebenenfalls sollten zusätzliche Räume und Personal von anderen Stationen zur Verfügung gestellt werden. Auf diese Weise wird eine strikte Kohortierung und Kontaktisolation aller infizierten und kolonisierten Patienten ermöglicht.
- Eine vorübergehende Schließung der Station für Neuaufnahmen sollte in den folgenden Fällen in Betracht gezogen werden:
 1. Die strikte Implementierung von Kontaktisoliations- und von Kohortierungsmaßnahmen führt im Zusammenhang mit einer verbesserten supervidierten Hände- und Umgebungsdesinfektion nicht zur Eindämmung des Ausbruchs.
 2. Die Abteilung verfügt nicht über genügend Einzelzimmer, um eine adäquate Isolierung bzw. Kohortierung der kolonisierten bzw. infizierten Patienten zu

gewährleisten.

3. Überbelegung und Personalmangel während des eigentlichen Ausbruchs waren entscheidende Faktoren bei der Entstehung von Hygienelücken.

- Schulungen des Behandlungsteams in Bezug auf die alkoholische Händedesinfektion, Installation von patientennahen Händedesinfektions-Spendern an jedem Behandlungsplatz; Einführung von Handhygiene-Schildern; Verbot des Tragens von Ringen und künstlichen Fingernägeln; Erkennung und Behandlung chronischer Hauterkrankungen (Ekzeme) beim Krankenpflegepersonal.
- Die Hygienerichtlinien für die Anlage und Pflege von Gefäßkathetern sollten überprüft werden. Die Compliance des Behandlungsteams mit den festgelegten Standards muss überprüft werden, um das Risiko Katheter-assoziiertes Infektionen zu reduzieren.
- Vermeidung der Anwendung von Multidosis-Flaschen bei mehreren Patienten für die orale oder intravenöse Applikation von Medikamenten.
- Benutzung von Schutzkleidung (z.B. Mund-Nasen-Schutz, Schutzbrille) während pflegerischer Tätigkeiten, die eine potentielle Tröpfchen-Übertragung vom Patienten zum zuständigen Krankenpflegepersonal nach sich ziehen können (z. B. offenes Absaugen der Atemwege).
- Bei allen mechanisch ventilierten Patienten, in deren Atemsekreten *S. marcescens* nachgewiesen werden konnte, sollten geschlossene endotracheale Absaugsysteme eingesetzt werden.
- Abdeckung der Augen mit sterilen Kompressen während des Absaugens der oberen Atemwege zur Vermeidung von Konjunktividen. Für die Reinigung der Augenlider des Patienten wird ebenso der Gebrauch von sterilen Kompressen empfohlen.
- Zur Erkennung von systematischen Hygienefehlern sollte der gesamte Prozess der Gewinnung bzw. Zubereitung, der Lagerung und der Verabreichung von Muttermilch oder Formulanahrung überprüft werden. Die Muttermilchpumpen und die Milchflaschen sollten in einem automatisierten Prozess aufbereitet (desinfiziert) und kontaminationsgeschützt verpackt werden.

- Laryngoskopspatel sollten zwischen den Patienten gereinigt und desinfiziert werden. Ferner ist eine separate kontaminationsgeschützte Lagerung empfehlenswert, um eine etwaige exogene Kontamination zu verhindern.
- Für die Pflege von Hochrisikopatienten sollte steriles Wasser oder Wasser aus einer Entnahmestelle mit 0,2 µm Point-of-Care-Wasserfilter eingesetzt werden. Eine Kontamination der Hände bzw. von Pflegeinstrumenten durch fehlkonstruierte Handwaschplätze oder Siphons muss vermieden werden.
- Zum Aufwärmen der Muttermilch bzw. der Formulanahrung sollten keine Wasserbäder benutzt werden.
- Baumwolltupfer für die Hautpflege sollten bei Hochrisikopatienten definitiv sauber und bei extrem unreifen Frühgeborenen steril sein.
- Festlegung von Richtlinien für die Reinigung von wiederverwendbaren Decken, Mützen und anderen Kleidungsstücken in der Krankenhauswäscherei. Mützen, Socken und Kuscheltiere sollten aus Baumwolle bestehen und bei mindestens 60 °C gewaschen werden.
- Der gesamte Ablauf der routinemäßigen gezielten Umgebungsdesinfektion ist einer kritischen Prüfung zu unterziehen. Dabei ist darauf zu achten, dass die eingesetzten Präparate wirksam und sachgerecht konzentriert sind. Die Verwendung von gebrauchsfertigen Desinfektionstüchern für die regelmäßige Desinfektion aller Handkontaktflächen sollte diskutiert werden. Ferner sollte die Bereitstellung von zusätzlichem Pflegepersonal für die Desinfektion der Umgebung bei der Krankenhausverwaltung beantragt werden.
- Regelmäßige, informelle Beobachtungen zur Förderung eines höheren Hygienestandards sollten durchgeführt werden. Die Ergebnisse dieser Observationen sollten zeitnah diskutiert werden und mögliche Änderungen der Richtlinien den klinischen Fachkräften noch vor ihrer Umsetzung mitgeteilt werden.
- Patienten mit nachgewiesener Blutstrominfektion durch *S. marcescens* sollten auf Grund einer möglichen Beteiligung des zentralen Nervensystems eingehend neurologisch untersucht werden. Die mögliche Durchführung einer Lumbalpunktion zum Ausschluss einer Meningitis sollte sorgfältig geprüft werden (David et al., 2006) [Cave: Bei erhöhtem intrakraniellm Druck: Vor der

Lumbalpunktion Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. Computertomographie (CT)].

- Bei Patienten mit *S.marcescens* -Meningitis sollte schnellstmöglich ein MRT zum Ausschluss intrazerebraler Abszesse durchgeführt werden (Berger et al., 2002). Um eine Optimierung der Antibiotika-Konzentration im Liquor cerebrospinalis zu erzielen, sollte antibiotisch mit der maximal tolerierten Dosis eines gut liquorgängigen Antibiotikums therapiert werden.
- Bei einem NICU-Patient mit Konjunktivitis sollte zum Ausschluss einer *S.marcescens*-Infektion ein mikrobiologischer Abstrich entnommen werden.
- Die therapeutische Gabe von Breitbandantibiotika, insbesondere die von Cephalosporinen, sollte beschränkt werden, da ein erhöhtes Risiko für Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger besteht.
- Eine Kooperation mit medizinischen Mikrobiologen bzw. pädiatrischen Infektiologen sollte bei der Festlegung von Evidenz-basierten Behandlungsstandards zur einer Optimierung der antibiotischen Therapie angestrebt werden.

7 Zusammenfassung

Serratia marcescens ist ein wichtiger Erreger nosokomialer Infektionen (Sepsis, Meningitis, Harnwegs- und Wundinfektionen, Konjunktivitis), der in der Neonatologie und in der pädiatrischen Intensivmedizin als Auslöser nosokomialer Ausbrüche beschrieben wurde.

Ausgehend von einer systematischen Analyse von 27 Studien, in denen insgesamt 34 Ausbrüche durch Typisierung der Isolate gesichert wurde, werden die Epidemiologie (Infektionsrate, Übertragungswege, identifizierte Reservoirs in der Umgebung der Patienten), Risikofaktoren, klinische Krankheitsbilder und die Letalität von *S. marcescens* Ausbrüchen auf neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen beschrieben.

Insgesamt waren in die publizierten Ausbrüche 575 Kinder involviert. Die mediane Ausbruchsdauer betrug 6 Monate (Spannweite: 1-24 Monate; IQR, 3-8 Monate). Die mediane Infektionsrate (Anteil der Kinder mit Infektion unter allen Kindern mit pos. Nachweis) lag bei 44% (IQR, 23-59%). Die mediane Letalität lag bei 6% (0-50%). In 6 Studien wurde der Erreger auf den Händen des medizinischen Personals nachgewiesen (Gransden et al., 1986; Jang et al., 2001; Manning et al., 2001; Milisavljevic et al., 2004; van Ogtrop et al., 1997; Villari et al., 2001). *S. marcescens* ist ein hochpathogener Erreger von nosokomialen Infektionen. Die Eindämmung der nosokomialen Übertragung erfordert daher ein zeitnah implementiertes, interdisziplinäres Multibarrierekonzept und ggf. auch die vorübergehende Schließung der betroffenen Intensivstation. Eine kontinuierliche Surveillance der Infektionen, ein routinemäßig durchgeführtes Screening aller Patienten und die konsequente Überwachung der Umsetzung von vereinbarten Hygienestandards durch erfahrenes Hygienefachpersonal sind unverzichtbare Maßnahmen im Rahmen eines strukturierten Ausbruchsmanagement.

8 Tabellen

Autor und Jahr	Klinische Umgebung	Dauer des Ausbruchs	Anzahl der Patienten (infiziert/kolonisiert) Infektionsrate (%)
(Archibald et al., 1997a)	NICU Baystate Medical Center, Springfield, Massachusetts, USA	12 Monate 08/94 – 10/95	Gesamtzahl der Patienten N=32 (24/8), IR 75%
(Assadian et al., 2002)	NICU Wien Allgemeines Krankenhaus, Österreich	4 Monate 10/00-02/01	Gesamtzahl der Patienten N=10, (6/4), IR 60%
(Bates und Pearse, 2005)	NICU Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK	2 Monate	Gesamtzahl der Patienten N=4, (0/4), IR 0%
(Campbell et al., 1998)	NICU Baylor College of Medicine, Houston, USA	6 Monate 06/95 – 12/95	Gesamtzahl der Patienten N=7 (2/5), IR 29% Simultaner Ausbruch von <i>S.marcescens</i> und Methicillin-resistenten <i>S. aureus</i> (MRSA)
(Casolari et al., 2005)	NICU Policlinico of Modena, Italien.	12 Monate 03/03-03/04	Gesamtzahl der Patienten N=16, (9/7), IR 56% Zwei simultane Cluster (<i>S. marcescens</i> und <i>K. pneumoniae</i>).
(Cimolai et al., 1997)	PICU British Columbia's Children's Hospital, Vancouver, Canada	7 Monate 08/91-03/92	Gesamtzahl der Patienten N=12 (10/2), IR 83%, Alter: 2 Wochen - 5 Jahre (1 Neugeborenes, 7 Säuglinge, 4 Kinder)
(Crivaro et al., 2007)	NICU University Federico II, Neapel, Italien	8 Monate 04-11/2004	Gesamtzahl der Patienten N= 37 (6/31), IR 19% N=24 zusätzlich kolonisiert mit einem ESBL-produzierenden <i>K. pneumoniae</i> -Isolat

(Cullen et al., 2005)	NICU Salford Royal Hospitals NHS Trust, Salford, UK	3 Monate	Gesamtzahl der Patienten N=4 (4/0), IR 100%
(David et al., 2006)	Neonatologie: -NICU (mit 7 NICU-Betten) -Überwachungsstation -Normalstation City Hospital, Sandwell and West Birmingham Hospitals NHS Trust, UK	8 Monate 10/01-06/02	Gesamtzahl der Patienten N=18, (5/15), IR 28%
(Duggan et al., 1984)	NICU Waikato Hospital, Hamilton, Neuseeland	12 Monate	Gesamtzahl der Patienten n=62 (32/30), IR (53%)
(Fleisch et al., 2002)	NICU Universitätskrankenhaus Zürich, Schweiz	16 Monate 03/98-07/99, 1. Cluster 3 Monate 11/99-01/00, 2. Cluster 5 Monate 03/00-07/00, 3. Cluster	Gesamtzahl der Patienten n=32 (21/11), IR (66%) Gesamtzahl der Patienten n=24 (2/22), IR (8%) Gesamtzahl der Patienten n=19 (13/6), IR (68%)
(Friedman et al., 2008)	NICU Southern Health, Monash Medical Centre, Melbourne, Victoria, Australien	6 Monate 03/04- 08/04 = Dauer der Fall- Kontroll-Studie, Ende des Ausbruchs unbestimmt	Gesamtzahl der Patienten n= 49 Keine präzisen Angaben zum Verhältnis: infizierte/kolonisierte Patienten; die Mehrheit war kolonisiert.
(Gransden et al., 1986)	NICU St. Thomas' Hospital, London, UK	5 Monate 06/82-10/82 01/82-05/82: Intermittierende Kolonisation mit <i>S.marcescens</i>	Gesamtzahl der Patienten n=24 (0/24), IR (0%)
(Jang et al., 2001)	NICU (12 Betten);Shin Kong Wu Ho-Su Memorial HospitalTaipei, Taiwan	6 Monate 02/99-08/99	Gesamtzahl der Patienten N=9 (9/0), IR 100% Krankenpfleger n = 1

(Jones et al., 2000)	2 geographisch getrennte NICUs Glasgow Royal Maternity Hospital (GRMH) and Queen Mothers Hospital (QMH) Glasgow, Scotland	2 simultane Ausbrüche über einen Zeitraum von 2 Monaten; NICU 2 wurde zwischen den Tagen 31 und 43 vom Ausbruch auf NICU 1 kolonisiert	17 NICU Patienten (4/13), IR 24% -GRMH: 12 (4/8), IR 33% -QMH: 5 (0/5), IR 0%
(Lai et al., 2004)	NICU UMass Memorial Medical Center, Worcester, USA	3 Monate 06/01-08/01	Gesamtzahl der Patienten N=11 (2/10), IR (18%)
(Manning et al., 2001)	Kinderkardiologische Intensivstation Children's' Hospital of Philadelphia, USA	8 Monate 04/95-12/95	Gesamtzahl der Patienten N =14 (8/6), IR 57%
(Maragakis et al., 2008)	NICU Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA	4 Monate 10/04- 02/05	Gesamtzahl der Patienten N=16 (7/9), IR 44% Daten über die infizierten Patienten sind nicht vollständig.
(Milisavljevic et al., 2004)	NICU A NICU B School of Nursing, Columbia University, New York, USA	1 Monate 09/01-/10/01 1 Monate 07/02-08/02	Gesamtzahl der Patienten N=5 (3/2), IR 60% (+ 1 Pflegepersonal) Gesamtzahl der Patienten N=4 (4/0), IR 100%
(Miranda et al., 1996)	NICU National Medical Center, Mexico City, Mexico	5 Monate 03/95 - 07/95 2 Monate 06/95 - 07/95	Gesamtzahl der Patienten N=23 (23/?) IR nicht angegeben 2 PICU Patienten (2/0) IR 100% 8 Patienten von anderen Stationen (8/?) IR nicht angegeben Nur infizierte Patienten eingeschlossen
(Miranda-Novales et al., 2003)	NICU National Medical Center, Mexico City, Mexico	1 Monat 05/00	Gesamtzahl der Patienten N=6 (2/4) IR 33%

(Prasad et al., 2001)	NICU University of Wisconsin Medical School, Milwaukee, USA	3 Monate 03/99-06/99	Gesamtzahl der Patienten N=8 (5/3), IR 62%
(Sarvikivi et al., 2004)	NICU Helsinki University Central Hospital, Finnland	20 Monate 12/99-07/02 1) 12/99-02/00 2) 09/00-10/00 3) 05/02-07/02	Gesamtzahl der Patienten N = 19 (9/10), IR 47% 1. Cluster N=11 2. Cluster N=2 3. Cluster N=6
(Steppberger et al., 2002)	NICU, PICU Uni-Kinderklinik Leipzig, Deutschland	3 Monate 09/98-11/98, 2 Cluster	Gesamtzahl der Patienten N=15 (3/12), IR 20% NICU n = 14 PICU n = 1
(van Ogtrop et al., 1997)	NICU Leiden University Hospital, Leiden, Niederlande	Keine Angaben	Gesamtzahl der Patienten N=5 (3/2), IR 60% Kontamination der Hände bei 10 in der Gesundheitsfürsorge beschäftigten Mitarbeitern vor Einführung des routinemäßigen Gebrauchs von Handschuhen
(Villari et al., 2001)	NICU University La Sapienza, Rom, Italien	15 Monate 09/98-11/99, 1) 09/98-03/99 2) 09/99-11/99	Gesamtzahl der Patienten N=56 (14/42), IR (25%) + Pflegepersonal n = 1 1) n =29, (8/21), IR (28%) 2) n=27, (6/21), IR (22%)

Tabelle 1: Autoren; Klinische Umgebung, Dauer des Ausbruchs, Anzahl infizierter und kolonisierter Patienten, Infektionsrate (IR)

Autor und Jahr	Klinisches Krankheitsbild	Risikofaktoren (in multivariaten Analysen bestätigt)	Zuschreibbare Mortalität
(Archibald et al., 1997a)	8 x BSI (4 x letal) 7 x Konjunktivitis 5 x Pneumonie 2 x HWI 2 x Chirurgische Wundinfektion	Mutter mit Chorioamnionitis (OR, 16,9; KI95, 4,4-81; p <0,01) Sehr geringes Geburtsgewicht (OR, 4,0; KI95, 1,2-14,3; p <0,01) Persistierender Ductus arteriosus (OR, 29; KI95, 3,4-647; p <0,01) Exposition gegenüber einer bestimmten Pflegekraft (OR, 4,8; KI95, 1,2-20; p =0,02)	13% (4/32)
(Assadian et al., 2002)	3 x BSI 3 x Meningitis mit intrazerebralem Abszess	Pränatale antibiotische Behandlung der Mutter mit Cefuroxim (OR, 17; KI95 1,3 to 489,5; p =0,028)	k.A.
(Campbell et al., 1998)	1 x BSI 1 x Meningitis	k.A.	0% (0/7)
(Casolari et al., 2005)	5 x BSI (inkl. ein Fall mit Gehirnabszess) 3 x Pneumonie 1 x Konjunktivitis	k.A.	6% (1/16) Patient koinfiziert mit <i>Klebsiella pneumoniae</i>
(Cimolai et al., 1997)	6 x BSI 2 x Pneumonie 1 x HWI 1 x Chirurgische Wundinfektion	k.A.	0% (0/12)
(Crivaro et al., 2007)	3x BSI 2 x Konjunktivitis 1 x HWI	Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes (OR, 1,069; KI95, 1,26-1,113; p <0,001) Dauer der Ampicillin/Gentamicin-Therapie (OR, 1,316; KI95, 1,021-1,695; p =0,034)	k.A.

(Jang et al., 2001)	4 x BSI 3 x Pneumonie 1 x Umbilikalinfektion 1 x Konjunktivitis	k.A.	0% (0/9)
(Jones et al., 2000)	3 x BSI (2 letal) 1 x Konjunktivitis	k.A.	12% (2/17)
(Lai et al., 2004)	1 x BSI (letal) 1 x Pneumonie	Nur univariate Analyse: Geringes Gestationsalter (p = 0,003) Geringes Geburtsgewicht (p = <0,001)	9% (1/11)
(Manning et al., 2001)	3 x BSI 1 x Konjunktivitis 2 x HWI 2 x Septische Arthritis	Kontakt mit einem bestimmten Krankenpfleger (OR 19,5; KI95, 2,6-416; p = 0,03;) Dauer des chirurgischen Eingriffs > 3 h (OR, 25,4; KI95, 3,3-570; p <0,001)	0% (0/14)
(Maragakis et al., 2008)	7 x BSI 7 x Konjunktivitis 7 x Peritoneal- oder Periumbilikal-Abszess 6 x HWI	Das mittlere Geburtsgewicht von Fallpatienten war geringer als das von Kontrollpatienten (1276 g vs 1848 g; p = 0,06).	0% (0/16)
(Milisavljevic et al., 2004)	2 x BSI 2 x Konjunktivitis	k.A.	20% (1/5)
(Milisavljevic et al., 2004)	3 x BSI (2 x fatal) 1 x Konjunktivitis	k.A.	50% (2/4)
(Miranda et al., 1996)	18 x BSI (7x letal) 8 x Katheter-assoziierte Bakteriämie 2 x BSI + Meningitis 4 x BSI durch gastrointestinalen Fokus 1 x Pneumonie	k.A.	21% (7/33)
(Miranda-Novales et al., 2003)	2 x BSI 1 x Meningitis	k.A.	33% (2/6)
(Prasad et al., 2001)	3 x BSI 2 x Konjunktivitis	k.A.	13% (1/8)

(Sarvikivi et al., 2004)	6 x BSI 7 x Konjunktivitis	Pränatale maternale Infektion (OR, 18,7; KI95, 1,49 to 236,7; p <0,01) Univariate Analyse: Geringes Geburtsgewicht (p = 0,01) Frühreife (p <0,01) Prolongierte Atemtherapie (p = 0,02), prolongierte antibiotische Therapie (p=0,02)	0% (0/19)
(Steppberger et al., 2002)	3 x BSI	k.A.	0% (0/15)
(van Ogtrop et al., 1997)	2 x BSI (beide letal) 1 x Konjunktivitis	k.A.	40% (2/5)
(Villari et al., 2001)	4 x BSI 2 x Meningitis 6 x Konjunktivitis 1 x Pneumonie,HWI	k.A.	7% (4/56)

Tabelle 2: Klinisches Krankheitsbild, Risikofaktoren, zuschreibbare Mortalität

Autor und Jahr	In-vitro Antibiotika-Sensibilität der Ausbruchs isolate	Typisierungsmethoden
(Archibald et al., 1997a)	k.A.	<p>PFGE</p> <ul style="list-style-type: none"> - 90% der Isolate von Fallpatienten identisch - 27% von 52 Seifenproben und 8% von 13 Proben aus Waschbecken genotypisch identisch 2 Seifenisolate mit unterschiedlichen Genotypen
(Assadian et al., 2002)	<p>Alle Isolate</p> <ul style="list-style-type: none"> - sensibel gegen Imipenem, Amikacin, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin, Cefpirom, Gentamicin - resistent gegen Cefotaxim <p>Antibiotika-Regime zum Zeitpunkt des Ausbruchs: Ampicillin in Kombination mit Netilmicin</p>	<p>PCR</p> <p>Zwei verschiedene Typisierungs-Profile für die Ausbruchs isolate:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten 7+8: Muster A; - Patienten 9+0: Muster B.
(Bates und Pearse, 2005)	k.A.	PFGE
(Campbell et al., 1998)	Alle Isolate sensibel gegen Cefotaxim und Gentamicin.	<p>PCR</p> <p>2 infizierte und 3 von 5 kolonisierten Patienten identisch.</p> <p>Die Liquorproben und drei kolonisierende Isolate waren genotypisch sehr ähnlich.</p>
(Casolari et al., 2005)	<p>Muster A-D multisensibel</p> <p>Muster E-Isolate resistent gegen Gentamicin, Piperacillin und Amikacin (von einem Neugeborenen isoliert, der auf der NICU von einem anderen Krankenhaus eingewiesen wurde).</p> <p>Ein Sepsis-assoziiertes Todesfall wurde zuvor empirisch mit Teicoplanin und Gentamicin behandelt. Andere Patienten erhielten Imipenem/Cilastatin, Piperacillin, Amikacin.</p>	<p>PCR zeigte 5 (A-E) verschiedene Muster.</p> <p>RAPD zeigte 4 (A,B,C,E) verschiedene Muster.</p> <p>9 Isolate Muster A. 4 Isolate Muster B 2 Isolate Muster C 1 Isolat jeweils mit Muster D and E.</p>

(Cimolai et al., 1997)	Kein charakteristisches Sensibilitätsmuster; während des Ausbruchs verschiedene Sensibilität für Aminoglykoside, Ceftazidime und Piperacillin. Unklar, ob eine solch variable In-vitro-Sensibilität auf die Heterogenität der Stämme oder auf eine erworbene/induzierbare Resistenz hindeutet. Innerhalb des PCR- Musters B ähnliche In-vitro-Sensibilität, innerhalb Muster A und C variabel. Alle bis auf einen Patienten wurden mit Antibiotika behandelt, v.a. mit Cephalosporinen.	PCR definierte 4 verschiedene Genotypen unter den 12 Isolaten; Cluster A 5 Patienten, Cluster B 4 Patienten, Cluster C 2 Patienten. Die Autoren vermuteten, dass die Heterogenität der Ausbruchsstämme auf eine wiederholte Kontamination der gemeinsamen Quelle zurückzuführen war.
(Crivaro et al., 2007)	Alle ESBL-produzierenden <i>S. marcescens</i> Isolate waren - sensibel gegen Carbapeneme, Fluorchinolone und Cotrimoxazol; - mäßig sensibel gegen Cefepime, Piperacillin/Tazobactam, Chloramphenicol und Tetrazykline. - resistent gegen Aminopenicilline, Monobactame, Cephalosporine der 3. Gen., Pencilline und Clavulansäure und Aminoglykoside, mit Ausnahme von Amikacin. Ein 80 kb Pasmid mit bla(SHV-12), bla(TEM-1) and aac(6')-Ib Genen, isoliert von <i>S. marcescens</i> - und <i>K. pneumoniae</i> -Stämmen, zeigten identische Restriktionsprofile und übertrugen Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Gen zu einem zuvor sensiblen <i>Escherichia coli</i> -Stamm.	Molekulare Typisierung der ESBL-produzierenden <i>S. marcescens</i> -Stämme identifizierten ein wesentliches PFGE-Muster und zwei Subtypen (Sm1, Sm1a und Sm1b), die zwei bis drei verschiedene Fragmente der Makrorestriktionsmuster zeigten. Der Indexfall wies den Sm1- Genotypen auf. Daraufhin, überwog Subtyp Sm1a während die Subtypen Sm1 und Sm1b verschwanden.
(Cullen et al., 2005)	k.A.	PFGE – Alle Isolate identisch
(David et al., 2006)	Alle Isolate -sensibel gegen Meropenem, Ciprofloxacin, Ofloxacin und Ceftazidim; - resistent gegen Ampicillin und Cefuroxim. Antibiotika-Regime zum Zeitpunkt des Ausbruchs: Early-onset-Sepsis Mezlocillin und Gentamicin, Late-onset-Sepsis: Cefuroxim ±	RAPD-PCR und PFGE zeigten 2 Klone; der erste Klon (Type A) verursachte invasive klinische Infektionen bei vier Kleinkindern und wurde durch einen nicht-invasiven Klon (Typ B) ersetzt. Dieser betraf 14 Kleinkinder. Für kurze Zeit zirkulierten

	<p>Vancomycin</p> <p>Der Indexpatient erhielt 10 Tage intravenös Mezlocillin und Gentamicin und besserte sich daraufhin klinisch.</p> <p>Zwei Patienten mit BSI und Meningitis wurden mit Meropenem behandelt; beide Fälle endeten letal.</p> <p>Empfehlungen: Carbapeneme oder Cefepime</p> <p>Nicht empfohlen: Aminoglykoside und Cephalosporine (Cave: Mögliche Induktion von Amp C Betalaktamasen)</p>	<p>beide Isolate parallel.</p> <p>Andere Isolate: Abfluss d. Waschbeckens Typ C, 2 x Typ D, 1 x Typ E</p> <p>Liquorpunktat von einem Patienten wies simultan zwei verschiedene Antibiotika-Sensibilitätsmuster bei zwei genotypisch identischen Isolaten (Typ A) auf.</p> <p>Obwohl <i>S. marcescens</i> noch für weitere sechs Monate gelegentlich isoliert werden konnte, wurde das Ausbruchsende durch eine Verdrängung der Ursprungsstämme durch sporadische, genetisch unverwandte Stämme signalisiert.</p>
(Duggan et al., 1984)	<p>Alle Isolate</p> <ul style="list-style-type: none"> - sensibel gegen Cotrimaxozol, Gentamicin, Cefoperazon - resistent gegen Ampicillin, Cefuroxim und Cefotaxim. 	<p>PFGE – alle Isolate identisch (Serogruppe 0:14)</p>
(Fleisch et al., 2002)	k.A.	<p>PFGE</p> <p>Alle Isolate der 4 Indexpatienten und alle Isolate der kolonisierten Neugeborenen im Juli 99 waren identisch.</p>
(Fleisch et al., 2002)	k.A.	<p>PFGE</p> <p>Alle untersuchten Isolate (18 von 24 Patienten) waren identisch.</p>
(Fleisch et al., 2002)	k.A.	<p>PFGE</p> <p>Alle Isolate waren identisch.</p>

(Friedman et al., 2008)	<p>Alle Isolate</p> <ul style="list-style-type: none"> - sensibel gegen Ceftazidim, Cefotaxim, Amikacin, Gentamicin, Tobramycin, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ticarcillin/Klavulansäure, Cotrimoxazol, Imipenem, und Meropenem; - resistent gegen Amoxicillin, Cefazolin, Amoxicillin / Klavulansäure und Nitrofurantoin. <p>Antibiotika-Sensibilität korrelierte nicht immer mit dem Genotypen.</p>	<p>Ribotypisierung mit EcoR1 (RiboPrinter Microbial Characterisation System) präsentierte 5 wesentliche Restriktionsmuster (Ribo-Muster I bis V), die den endemischen Stamm (I) von beiden archivierten Proben sowie einen Großteil der Patienten- und Umgebungs isolate enthielt.</p> <p>Ribotypisierung der Proben deckte auf, dass dieser Ausbruch nicht klonalen Ursprungs war.</p>
(Gransden et al., 1986)	<p>Mit einer Ausnahme waren die Isolate nur gegen Ampicillin und Cephaloridin resistent.</p>	<p>Serologische und phagentypisierende Methoden; alle Isolate waren Serotyp 0 14 und hatten identische Phagentypisierungs-Muster.</p>
(Jang et al., 2001)	<p>Alle Isolate</p> <ul style="list-style-type: none"> - sensibel gegen Aztreonam, Ceftazidim, Imipenem - resistent gegen Ampicillin und Cefazolin <p>6 Isolate resistent gegen Ceftizoxim, 2 Isolate resistent gegen Piperacillin</p> <p>9 genotypisch identische Isolate von infizierten Neugeborenen zeigten 5 verschiedene Antibiotika-Resistenzmuster.</p>	<p>PFGE</p> <p>Nachweis desselben Stammes bei allen neun Patienten.</p> <p>Vier Handwasch-Isolate und drei Brutkastentür-Proben wiesen den Ausbruchsstamm auf.</p> <p>Die PFGE Typisierung ermöglichte den Ausschluss von Abflüssen und Wasserhähnen als bakterielle Reservoirs dieses Ausbruchs.</p>
(Jones et al., 2000)	<p>Alle Isolate wiesen identische Antibiotikaresistenz-Muster auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sensibel gegen Cefotaxim, Netilmicin, Aztreonam , Imipenem; zwei der Neugeborenen mit Bakteriämie wurden erfolgreich mit Meropenem therapiert. - resistent gegen Ampicillin, Cefuroxim. 	<p>RFLP (<i>Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus</i>): Alle Stämme identisch</p> <p>-Alle Isolate Serotyp 021 K3, Phage Typ III</p>

(Lai et al., 2004)	k.A.	<p>PFGE – 10 klinische und 5 Umgebungsisolate standen der Typisierung zur Verfügung, keine invasiven Isolate waren verfügbar.</p> <p>5 Umgebungsisolate von 4 Abflüssen, 2 Abflüsse identisch, 2 eng verwandt, 1 Abfluss genotypisch unterschiedlich.</p> <p>In den ersten 3 Wochen zwei wesentliche Muster: 3 Patienten und 1 Abfluss (Muster II) und 2 Patienten und ein anderer Abfluss (Muster III); in den darauffolgenden Wochen waren alle Isolate einzigartig. Dies bedeutete, dass keine weitere Transmission stattgefunden hatte.</p>
(Manning et al., 2001)	k.A.	<p>PFGE zeigte 7 Stämme in 25 Fällen.</p> <p>Ein Genotyp war für 14 (56%) von 25 Fällen von Infektion oder Kolonisation von PICU-Patienten verantwortlich.</p>
(Maragakis et al., 2008)	<p>Der Ausbruchsstamm und der nicht-identifizierte Stamm waren</p> <ul style="list-style-type: none"> - sensibel gegen Amikacin und Gatifloxacin, Piperacillin-Tazobactam. - resistent gegen Ticarcillin, Piperacillin, Ceftriaxon, Cefepim, Gentamicin und Tobramycin. 	<p>PFGE</p> <p>15 Patienten wiesen einen identischen Stamm auf. Ein Isolat konnte nicht subtypisiert werden.</p>
(Milisavljevic et al., 2004)	Genotypisch identische Isolate zeigten unterschiedliche Antibiotikaresistenz-Muster.	<p>PFGE</p> <p>Identifizierung von einem wesentlichen Klon (4 of 5 Neugeborenen) Klon A wurde im Abfluss und in rektalen Kontrollkulturen von einem Neugeborenen gefunden.</p>

		Ein einzelner Klon B wurde von einem Abfluss isoliert.
(Milisavljevic et al., 2004)	Genotypisch identische Isolate zeigten unterschiedliche Antibiotikaresistenz-Muster.	PFGE Alle vier infizierten Neugeborenen wiesen einen identischen Klon auf. Ein anderer Genotyp konnte von einem Abfluss isoliert werden.
(Miranda et al., 1996)	Kein charakteristisches Resistenzmuster; keine Korrelation zwischen den PFGE-Mustern und der in-vitro Resistenzprofile. Die Isolate waren - sensibel gegen Amikacin (100%) , Imipenem (87%), Cefotaxim und Cefepim (72%), Ceftazidim (51%), Netilmicin (25%), und Gentamicin (22%). - resistent gegen Aztreonam, Trimethoprim und Ampicillin.	PFGE 3 Muster für 23 NICU-Patienten 03/95-07/95 20 x Muster A, 06/95-07/95 2 x Muster E, 07/95 1 x Muster G, Patient auf PICU 1 x Muster C, erwachsene Patienten mit Muster A (3x), B (1x), D(1x), E (2X), und F (1x), Diese Resultate ließen eine Kreuzübertragung zwischen der NICU und anderen Stationen und zwei Ausbrüche mit zwei unterschiedlichen Stämmen vermuten.
(Miranda-Novales et al., 2003)	Isolate waren - sensibel gegen Imipenem, Meropenem, Cefepim und Norfloxacin. - resistent gegen Ampicillin, Chloramphenicol und Netilmicin (100%=), Amikacin (49%), Cefotaxim (10%).	PFGE Derselbe Klon wurde bei 4 Patienten identifiziert (2 infiziert / 2 kolonisiert). Bei allen Patienten hatten die Isolate ein identisches oder sehr ähnliches PFGE-Muster mit Unterschieden von maximal drei Banden. Dies wies auf ein einzigartiges genetisches Muster in demselben elterlichen Stamm hin.
(Prasad et al., 2001)	k.A.	PFGE Alle 5 Isolate der infizierten Patienten zeigten identische Bandenmuster.

(Sarvikivi et al., 2004)	Alle Isolate waren resistent gegen Ampicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Cefuroxim; einige waren resistent gegen Tobramycin und Ceftriaxon.	PFGE Drei voneinander unabhängige Ausbrüche von <i>S. marcescens</i> 1. Cluster: 11 von 12 identisch 2. Cluster: 6 von 6 identisch 3. Cluster: 6 von 6 identisch
(Steppberger et al., 2002)	Beide Stämme hatten identische Antibiotikaresistenz-Muster (keine weiteren Informationen).	PFGE und PCR-Analysen ergaben dieselben Resultate (zwei vers. Muster A und B). Patient 1 bis 5: Genotyp A Patient 6 bis 15: Genotyp B
(van Ogtrop et al., 1997)	Epidemischer Stamm war - sensibel gegen Kanamycin, Gentamicin, Netilmicin, Streptomycin und Amikacin.	PCR – alle Ausbruchsisolate mit der Ausnahme von einem Stamm, der von der Öffnung des Blutgasanalyse-Gerätes isoliert wurde, waren identisch.
(Villari et al., 2001)	Alle Isolate des Klons A waren - sensibel gegen Ciprofloxacin, Chloramphenicol und Imipenem. - resistent gegen Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Ampicillin-Sulbactam, Ticarcillin-Clavulansäure, Cefoxitin, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Aztreonam, Gentamicin, Netilmicin, Amikacin, Kanamycin, Tetracyclin. Alle 68 multiresistenten Isolate waren bestätigte ESBL-produzierende Erreger.	PFGE Identifizierung eines wesentlichen PFGE-Musters (Klon A); bei allen 68 Isolaten mit dem resistenten Antibiotypen: - 50 von 56 kolonisierenden Isolaten, - 4 Umgebungs isolate, - 14 invasive Isolate.

Tabelle 3: Antibiotika-Sensibilität der Ausbruchsisolate, Typisierungsmethoden

Autor und Jahr	Gemeinsame Quelle des Ausbruchs Bestätigte oder vermutete Transmissionswege	Umgebungsreservoir
(Archibald et al., 1997a)	<p>Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren.</p> <p>Der Ausbruch war mit der Kontamination von Flaschen mit 1% Chlorxylenol-Seife assoziiert. Das Krankenhauspersonal verfügte über eigene 100ml Plastikflaschen mit Seife. Die Flaschen wurden mit den Flaschenhälsen nach unten in Handwaschbecken und Arbeitsflächen liegen gelassen, u.a. mit den Schnappdeckeln auf feuchten Oberflächen. Möglicherweise kam es auf Grund dieser Umstände zu einer Kontamination. Die initiale Quelle war womöglich die Umgebung der NICU, incl. der Handwaschbecken und Arbeitsbereiche. Das erste Isolat könnte von einem Kind eingeführt worden sein mit konsekutiver Übertragung von Patient auf weitere Patienten oder von Patienten zur Umgebung via Hände und Handwaschbecken.</p> <p>Übertragung höchstwahrscheinlich via Hände des Personals, unterstützt von extrinsisch kontaminierten Seifenflaschen.</p>	<p>14 geöffnete, kontaminierte 1% Chlorxylenol Seifenflaschen.</p> <p>Geschlossene Flaschen waren nicht kontaminiert.</p>
(Assadian et al., 2002)	<p>Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren.</p> <p>Übertragung höchstwahrscheinlich via Hände des Personals.</p> <p>Im Indexfall kam es möglicherweise zu einer Kolonisation mit <i>S. marcescens</i> durch den Kontakt zur Mutter, die zuvor 9 Tage lang mit Cefuroxim behandelt worden war. Die Autoren sind der Auffassung, dass Kinder mit Infektion und asymptomatischer Kolonisation das Hauptreservoir darstellten.</p>	<p>Zwei Umgebungs-Screenings auf <i>S. marcescens</i> negativ</p> <p>Auf keiner der gängigen Medien konnte <i>S. marcescens</i> kultiviert werden.</p>
(Bates und Pearse, 2005)	<p>Gemeinsame Quelle: Indexpatient Vermuteter Transmissionsweg: Kontakt / Hände des Personals</p> <p>Ein Neugeborenes, das von einer anderen Station zugewiesen wurde und mit <i>S. marcescens</i> kolonisiert war, wurde in einem Brutkasten in Raum A gemäß der Standardhygienemaßnahmen gepflegt. Einen Monat später waren zwei Neugeborene, die in benachbarten Betten</p>	<p>Aus Proben von zwei Stellen an der Außenseite eines Brutkasten konnte <i>Serratia</i> spp kultiviert werden.</p>

	lagen, ebenfalls mit <i>S. marcescens</i> kolonisiert. Sechs Wochen später stellte man bei einem in Raum B untergebrachten Neugeborenen eine Kolonisation mit <i>S. marcescens</i> fest.	
(Campbell et al., 1998)	<p>Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren. Übertragung höchstwahrscheinlich via Hände des Personals.</p> <p>Verschiedene Faktoren trugen zu einer nosokomialen Übertragung bei: Inadäquat gesäuberte Arbeitsflächen und Lagerungsbereiche für Muttermilch, stehendes Wasser in inkorrekt installierten Handwaschbecken, geringe Compliance beim Händewaschen sowie bei der Benutzung von Handschuhen beim Patientenkontakt.</p> <p>Wahrscheinlichstes Reservoir von <i>S. marcescens</i>: Kolonisierte und infizierte Patienten.</p>	Umgebungsquellen konnten nicht dokumentiert werden.
(Casolari et al., 2005)	<p>Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren. Übertragung höchstwahrscheinlich via Hände des Personals.</p> <p>Der wahrscheinlichste Ursprung war ein infiziertes Neugeborenes.</p>	Keine Umgebungsquelle gefunden
(Cimolai et al., 1997)	<p>Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren.</p> <p>Wahrscheinlicher Übertragungsweg: Benutzung kontaminierter Atemtherapiegeräte:</p> <p>Alle infizierten und kolonisierten Patienten wurden auf der Intensivstation vorübergehend künstlich beatmet. Inadäquate Beatmung war die Folge einer Umstellung des Desinfektionsmittel-Gebrauchs. Trotz der offiziellen Empfehlungen, eine 1:10 Verdünnungslösung (Glutaraldehyd (2%)-Phenol (7%)-Kombination) zu verwenden, wurde eine 1:16 Verdünnungslösung benutzt.</p>	Kontaminierte Atemtherapiegeräte?

(Cullen et al., 2005)	Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren. Wahrscheinlicher Vektor: Laryngoskop-Spatel Transmissionsweg: Intubation mit kontaminierten Laryngoskopen	Laryngoskope Brutkästen
(David et al., 2006)	Quelle Typ A: Möglicherweise ein 2 Tage altes Frühgeborenes (30. SSW), das aus einem anderen Krankenhaus überwiesen wurde, in dem der Ausbruch anfang. <i>S. marcescens</i> wurde initial von der Spitze eines Nabelarterien-Katheters isoliert, zwei Tage später aus einer Blutkultur desselben Patienten. Quelle Typ B: Unklar Übertragung höchstwahrscheinlich via Hände des Personals	Keine Umgebungsquelle gefunden Ein aus einem Handwaschbecken gewonnenes <i>S.marcescens</i> -Isolat war genotypisch nicht identisch mit dem Ausbruchsisolat.
(Duggan et al., 1984)	Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren.	Sechshundert Abstriche aus der Umgebung und zweihundert weitere Abstriche von Fingerspitzen und Nasen des Personals zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten brachten keine gemeinsame Quelle des Ausbruchs hervor.
(Fleisch et al., 2002) 1. Cluster	Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren. Hypothese: Kontamination der Milch trug entscheidend zur Ausbreitung des Erregers bei. Isolierung von <i>S. marcescens</i> aus verschiedenen Handwaschbecken, z.B. Handwaschbecken in der Milchküche. Zusätzlich Isolierung des Ausbruchstammes aus verschiedenen Flaschen mit flüssigem Theophyllin. Eine einzelne Flasche flüssigen Theophyllins wurde für mehrere Patienten verwendet (Apnoe-Therapie/- Prophylaxe).	Die Isolate von kolonisierten Patienten, von flüssigem Theophyllin und von Handwaschbecken in der Milchküche zeigten dieselben Bandenmuster wie die von den 4 Indexpatienten gewonnenen Isolate (Stamm A).
(Fleisch et al., 2002) 2. Cluster	Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren. Hypothese: Kontamination der Milch trug entscheidend zur Ausbreitung des Erregers bei. (gestützt von der Beobachtung, dass eine Beendigung des Ausbruchs erst nach Reorganisation der Verfahrensabläufe in der Milchküche erreicht wurde)	<i>S. marcescens</i> wurde in den Handwaschbecken der Milchküche gefunden.

<p>(Fleisch et al., 2002)</p> <p>3. Cluster</p>	<p>Kontaminierte Milch</p> <p>Wahrscheinliche Ursache der bakteriellen Kontamination der Milch: Reinigung der Flaschen sowie Vorbereitung der Milch am selben Ort; inadäquate Händedesinfektion des Personals bei der Vorbereitung der Formelmilch.</p> <p>Hypothese: Kontamination einer Flasche via Hände eines kolonisierten Mitarbeiters; daraufhin sekundäre Kontamination weiterer Flaschen bei der Vorbereitung der frischen Milch.</p>	<p><i>S. marcescens</i> wurde in 6 (32%) von 19 Milchproben detektiert.</p> <p>Isolierung von <i>S. marcescens</i> von den Händen eines Mitarbeiters, der für die Reinigung der Flaschen verantwortlich war.</p> <p>Alle Isolate zeigten ein PFGE-Bandenmuster (Stamm C).</p>
<p>(Friedman et al., 2008)</p>	<p>Von insgesamt 400 untersuchten Mitarbeitern stellten sich zwei Mitarbeiter mit chronischen Hautproblemen als kolonisiert heraus, jedoch erwiesen sie sich nicht als die Quelle des Ausbruchs.</p> <p>Die Autoren vermuteten, dass der wesentliche Transmissionsweg via Hände des Krankenhauspersonals darstellte. Asymptomatisch kolonisierte Patienten stellten womöglich ein Erregerreservoir dar.</p> <p>Für die Handpflege der Patienten eingesetzte Baumwolltupfer waren mit <i>S. marcescens</i> kontaminiert und wurden daher als möglicher Verursacher von Konjunktividen erachtet. Dieselben Baumwolltupfer waren möglicherweise der Grund für die Verbreitung des Erregers auf den Händen des Krankenhauspersonals.</p>	<p><i>S. marcescens</i> wurde lediglich aus 14 Proben von 420 Umgebungsproben isoliert (P9 Offener Brutkasten, P44 Baumwolltupfer, P4 Saugbeutel, Lab Waage, Bay 4 Glucometer, Bay 5 Kühlschrank, Babywaage, Finger des Personals, P39 Matratzen, P2 Brutkastengriff).</p>
<p>(Gransden et al., 1986)</p>	<p>Quellen: Medizinische Ausrüstung (elektrische und manuelle Muttermilchpumpen)</p> <p>Des Weiteren wurde der Ausbruchsstamm von den Händen von drei Mitarbeitern isoliert. Dieser Umstand stellte einen weiteren möglichen Transmissionsweg dar.</p>	<p>Von 9 kontrollierten Muttermilchpumpen wurden 5 positiv auf <i>S. marcescens</i> getestet.</p>
<p>(Jang et al., 2001)</p>	<p>Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren. Der Ausbruchsstamm wurde von Handwaschplätzen und von Brutkastentüren isoliert. Kreuzübertragung via transienter Kontamination der Hände des Personals schien, der wahrscheinlichste Transmissionsweg zu sein.</p>	<p>Drei Brutkastentüren waren womöglich ein Reservoir für <i>S. marcescens</i> mit konsekutiver Kontamination der Hände. Kulturen von Handwaschbecken und Wasserhähnen waren unerheblich in Bezug auf eine wahrscheinliche Ausbruchsquelle.</p>

<p>(Jones et al., 2000)</p>	<p>NICU A: Der Indexpatient wurde höchstwahrscheinlich von <i>S.marcescens</i> aus dem Gastrointestinaltrakt der Mutter kolonisiert. Übertragung höchstwahrscheinlich via Hände des Personals. Der Ausbruch war mit einem Mangel an Laryngoskop-Spateln assoziiert. Spatel wurden ohne Einsatz eines Autoklaven bei verschiedenen Neugeborenen verwendet. Unzulänglichkeiten bei Gebrauch, Erhaltung und Desinfektion der Muttermilchpumpen blieben unentdeckt. Eine Muttermilchpumpe war nicht mit einem Filter ausgestattet, so dass die Milch theoretisch innere Komponenten der Pumpe kontaminieren konnte. 5 der ersten 8 betroffenen Patienten erhielten Muttermilch.</p> <p>NICU B: Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren.</p> <p>Erklärung für die Verbreitung des Ausbruchs von NICU A auf NICU B: Zwei Ärzte behandelten regelmäßig Patienten auf beiden NICUs; Transfer von zwei Patienten 17 Tage vor dem Indexfall auf NICU B (obwohl Untersuchungen auf Vorhandensein des Ausbruchsstammes bei beiden Kindern durchgehend negativ waren)</p>	<p>GRMH: <i>S. marcescens</i> wurde von Laryngoskop-Spateln und vom Abfluss isoliert. Außerdem konnten Erreger aus Proben exprimierter Muttermilch isoliert werden, die von einer Mutter eines kolonisierten Babys stammte.</p> <p>NICU 2: Kein Umgebungsreservoir konnte nachgewiesen werden.</p>
<p>(Lai et al., 2004)</p>	<p>Zwei der Isolate von den Handwaschbecken standen mit den ersten zwei Neugeborenen in Verbindung.</p> <p>Es blieb unklar, ob die Handwaschbecken den Ursprung des Ausbruchs darstellten oder ob sie sekundär kontaminiert wurden.</p>	<p>4 von 5 Handwaschbecken wiesen <i>S. marcescens</i> auf, 2 Handwaschbecken-Isolate waren identisch, 2 waren sehr ähnlich. <i>S. marcescens</i> konnte nicht aus Seifen, Lotionen oder Handhygiene-Lösungen isoliert werden. Handkulturen beim Personal wurden nicht durchgeführt.</p>
<p>(Manning et al., 2001)</p>	<p>Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren. Umgebungsquellen: Arbeitsflächen neben den Betten, Befeuchter von Ventilatoren, Vaseline-Tuben.</p> <p>Die Autoren vermuten eine Kombination von verschiedenen Faktoren: Unzureichende Durchführung der Handhygiene, schwere Handdermatitis, unzulängliche aseptische Maßnahmen,</p>	<p>4 Umgebungskulturen (1 x Ventilator, 1 x Vaseline-Tube, 2 x Arbeitsflächen neben den Betten wiesen Wachstum des Ausbruchsstammes Y von <i>S. marcescens</i> auf.)</p>

	Kontamination der Umgebung, Unterbesetzung des Personals. Autoren spekulierten, dass das Krankenhauspersonal mit schwerer Handdermatitis unbeabsichtigte Überträger des Erregers darstellten.	
(Maragakis et al., 2008)	Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren. Wahrscheinlicher Übertragungsweg: - Vorübergehende Kontamination der Hände des Personal bzw. der Atemtherapiegeräte - Überbelegung, unzureichend viel Platz zwischen den Betten und inadäquate Händehygiene	Eine umfassende epidemiologische Untersuchung mit Umgebungskulturen und Kulturen von den Händen des Krankenhauspersonals offenbarten nicht die Quelle des Ausbruchs.
(Milisavljevic et al., 2004)	Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren. Wahrscheinlicher Übertragungsweg: - Vorübergehende Kontamination der Hände des Personal	In 5 von 20 Umgebungsproben konnte <i>S. marcescens</i> nachgewiesen werden. Kulturen von den Abflüssen der Handwaschbecken waren positiv. Die von den Waschbecken isolierten Klone gehörten nicht zum Ausbruchsklon, waren jedoch identisch mit dem Klon des kolonisierten Neugeborenen. Eine von 53 Kulturen von den Händen des Krankenhauspersonals war positiv.
(Miranda et al., 1996)	Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren. Der Indexpatient wurde von einem anderen Krankenhaus überwiesen. <i>S. marcescens</i> wurde aus Kulturen isoliert, die bei Einweisung angelegt worden waren. Übertragung höchstwahrscheinlich via Hände des Personals und durch den Transfer des Patienten von der NICU auf andere Stationen.	Keine Umgebungsreservoir identifiziert Wahrscheinlichstes Reservoir: Gastrointestinaltrakte der Neugeborenen
(Miranda-Novales et al., 2003)	Der Indexfall war ein 2 Monate altes unterernährtes, männliches Kind mit angeborener Herzerkrankung. Der zweite Fall war ein männliches Frühgeborenes mit chronischer Lungenerkrankung, dass im Bett neben dem Indexfall gepflegt wurde. Die Identifizierung von vier Patienten mit identischen genomischen DNA-Mustern in Abwesenheit eines Umgebungsreservoirs	Keine Umgebungsreservoir identifiziert

	wies auf eine horizontale Transmission durch das Krankenhauspersonal hin.	
(Prasad et al., 2001)	Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren. In Anbetracht eines sechswöchigen Intervalls zwischen dem ersten und zweiten Fall und der negativen Kulturen des ersten Falls eine Woche nach Beginn der antibiotischen Therapie vermuten die Autoren ein unidentifiziertes Erregerreservoir.	Alle 50 Umgebungskulturen waren <i>S.marcescens</i> -negativ. Überwachungskulturen vom Krankenhauspersonal wurden nicht angelegt.
(Sarvikivi et al., 2004)	Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren. Die Autoren vermuten, dass Patienten mit Konjunktivitis und kolonisierte Patienten als Hauptreservoir dienten. Transmission via Hände des Personals verbreitete wahrscheinlich den Erreger. Überbelegung und Unterbesetzung des Krankenhauspersonals bedingten eine verminderte Compliance mit routinemäßigen Infektionskontrollmaßnahmen wie Händewaschen. Dieser Umstand trug möglicherweise zu einer weiteren Ausbreitung des Erregers bei. 1. Cluster: Indexfall mit Konjunktivitis wahrscheinlich kolonisiert bei vaginaler Geburt 2. Cluster: Muttermilch (<i>S. marcescens</i> wurde aus der Muttermilch der Mutter des ersten Patienten kultiviert). 3. Cluster: unklar	1. Cluster: Eine Umgebungskultur von einem Handwaschbecken war positiv. 2. Cluster: Die Muttermilchkultur der Mutter des ersten Patienten war positiv. 3. Cluster: Keine Umgebungsproben entnommen
(Steppberger et al., 2002)	Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren. Der Gastrointestinaltrakt der Kinder stellte das bedeutendste Erregerreservoir dar. Wahrscheinlich Kreuzübertragung zwischen pädiatrischer und neonatologischer Intensivstation. Kolonisation zuerst auf der NICU.	Keine gemeinsame Quelle für <i>S. marcescens</i> auf Oberflächen, in Wasser, Lösungen, Ventilationssystemen, Stethoskopen, enteraler Ernährung, Milch oder Händen des Personals gefunden.
(van Ogtrop et al., 1997)	Quelle unbekannt – mutmaßlich der Indexpatient, dessen Mutter eine intrauterine Infektion nach prolongierter Ruptur der fetalen Membranen erlitt. Übertragung höchstwahrscheinlich via Hände des Personals	Abfallbehälter eines Na ⁺ /K ⁺ -Analysegerätes. Muttermilchproben der Mutter eines Kindes mit Konjunktivitis. Saugtubus eines infizierten bzw. kolonisierten Patienten.

(Villari et al., 2001)	<p>Genotypisierende Methoden konnten keine gemeinsame Quelle identifizieren. Mit <i>S. marcescens</i> kontaminiertes Händedesinfektionsmittel (Kontamination nach Öffnung und Benutzung der Flaschen auf den Stationen) könnte einen entscheidenden Einfluss auf die initiale Phase des Ausbruchs gehabt haben. Beitragender Faktor: Therapie mit Breitspektrum-Antibiotika. Mehr als die Hälfte der Kinder auf der NICU erhielten Ampicillin und Gentamicin oder Netilmicin. Kreuzübertragung durch die Hände des Personals.</p>	<p>Umgebungsscreening: 2 x Händedesinfektionsmittel (Triclosan), 1 x Brutkasten</p>
------------------------	--	---

Tabelle 4: Gemeinsame Quelle des Ausbruchs, Transmissionsweg, Umgebungsreservoir

Autor und Jahr	Intervention	Erfolg der Intervention
(Archibald et al., 1997a)	<p>Beginn der Intervention im Juli 1995:</p> <p><u>Isolation/Kohortierung</u>: Kinder und Pflegepersonal wurden kohortiert; Neuaufnahmen mit <i>S.marcescens</i>-Infektion oder –Kolonisation wurden isoliert.</p> <p><u>Screening</u>: Prävalenzstudien leiteten sich aus rektalen Überwachungskulturen her.</p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals</u>: Verstärkung der Händedesinfektion (könnte während des Ausbruchs zur Ausbreitung des Erregers beigetragen haben) und der Umgebungshygiene.</p> <p>Ab August 1995 (nach Mitwirkung der <u>Seuchenschutzbehörde</u> CDC, Center for Disease Control)</p> <p><u>Screening des Krankenhauspersonals</u>: Bakterienkulturen von den Händen des Personals zeigten kein Wachstum von <i>S. marcescens</i>.</p> <p><u>Sterilisation / Desinfektion</u>: Environmental “bucket” cleaning wurde verstärkt.</p> <p><u>Modifikation der Krankenpflege/ der medizinischen Ausstattung</u> – Die Richtlinie individueller Seifenflaschen wurde abgeschafft; Wiedereinführung von Wandseifenspendern</p>	<p>Das sog. “ Hospital Infections Program” , Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Seuchenschutzbehörde) wurde ab August 1995 involviert.</p> <p>Nach Abschaffung individueller Seifenflaschen bzw. nach Einführung verstärkter Umgebungshygiene, Schulung des Krankenhauspersonals und Überwachung der Neuaufnahmen auf der NICU konnte der Ausbruch im Oktober 1995 beendet werden.</p>
(Assadian et al., 2002)	<p><u>Schließung der betroffenen Station</u>: Aufnahmestopp für neue Patienten für 10 Tage</p> <p><u>Isolation/Kohortierung</u>: Kohortenpflege, Kontaktisolation</p> <p><u>Schutzkleidung</u>: Neue Richtlinien für den Gebrauch von Kitteln und Handschuhen während pflegerischer Aktivitäten</p> <p><u>Screening/Überwachung</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Screening aller Neugeborenen (Rachen, Ohr, Nabel) - Screening des Krankenhauspersonals 	<p>Die Schließung der Station und eine strikt überwachte Kohortenpflege trugen entscheidend zum Ende einer Ausbreitung des Erregers bei.</p>

	<p>(keine positiven Kulturen)</p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Schulung der Händedesinfektion, unangekündigte Besuche zur Beobachtung der hygienische Bedingungen; Beobachtung invasiver Prozeduren; Anleitung zur Handhygiene für Besucher</p> <p><u>Umgebungsdesinfektion:</u> Aldehydbasierte Desinfektion der NICU, Beaufsichtigung der Reinigungsvorgänge des Infektionskontroll-Personals</p>	
(Bates und Pearse, 2005)	<p><u>Schließung der betroffenen Station:</u> Genaue Dauer des Aufnahmestopps für Patienten unklar</p> <p><u>Isolation/Kohortierung:</u> Kohortenpflege Ein leeres Zimmer wurde als temporäre Maßnahme bereitgestellt, um über eine limitierte Kapazität für Neuaufnahmen zu verfügen.</p> <p><u>Sterilisation/Desinfektion:</u> Die Station wurde mittels Hydrogenperoxid- Dampf dekontaminiert. Das System verdampft 30% w/w flüssiges Hydrogenperoxid in einem geschlossenen Gehäuse. Der resultierende Hydrogenperoxid-Dampf wird durch ein zweiachsiges Dampfverteilungssystem geleitet. Dabei wird eine hohe kinetische Energie und eine gleichmäßige Verteilung innerhalb des Gehäuses gewährleistet.</p> <p><u>Patienten-Screening/-Überwachung:</u> Kein Patient war kolonisiert.</p> <p><u>Händewaschen/-desinfektion:</u> Betonung der Bedeutung von Händehygiene; Schulung des Krankenpflegepersonals</p>	<p>Die Autoren erachten die Eindämmung eines <i>S.marcescens</i> - Ausbruchs anhand standardmäßiger Strategien des Ausbruchsmanagement und der Dekontamination als problematisch.</p> <p>Sie sind der Ansicht, dass Hydrogenperoxid- Dampf ein praktisches und sicheres Mittel bei der Eradikation pathogener Keime auf einer NICU darstellt.</p>
(Campbell et al., 1998)	<p><u>Isolation/Kohortierung:</u> Infizierte Kinder wurden isoliert, alle anderen kohortiert.</p> <p><u>Patienten-Screening/-Überwachung:</u> Überwachungskulturen (Rachen und Rektum 2x/Woche)</p> <p><u>Umgebungsuntersuchung</u> 2 Umgebungskulturen</p>	<p>Der <i>S. marcescens</i>- Ausbruch konnte 3 Wochen nach Beginn der Interventionen beendet werden.</p>

	<p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Fortbildungen für das Krankenhauspersonal und wöchentliche Evaluation der Effektivität der Kontrollmaßnahmen, unangekündigte Kontrollbesuche dreimal pro Woche durch das Infektionskontrollteam und einmal pro Woche durch den Amtsarzt</p> <p><u>Modifikation der Krankenpflege / der medizinischen Ausstattung:</u> Bereitstellung zusätzlicher Betten und neuer Handwaschbecken; Beschäftigung zusätzlicher NICU-Pfleger</p>	
(Casolari et al., 2005)	<p><u>Schließung der betroffenen Station:</u> Vorübergehende Begrenzung des Zugangs zur Station und frühestmögliche Verlegung der Patienten</p> <p><u>Isolation/Kohortierung:</u> Kohortierung der kolonisierten und infizierten Patienten; Benutzung von medizinischen Instrumenten ausschließlich für jeweils einen Patienten (z.B. je Patient ein Stethoskop)<u>Patienten-Screening/-Überwachung:</u> Periodische Screening-Kulturen für alle Patienten</p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Schulungen zur korrekten Durchführung von Händehygiene</p> <p><u>Sterilisation / Desinfektion:</u> Verstärkte Reinigung der medizinischen Ausstattung und der Stationen</p>	Strenge Befolgung der Kontrollmaßnahmen beendete den Ausbruch.
(Crivaro et al., 2007)	<p><u>Sterilisation/Desinfektion:</u> Behebung eines Verdünnungsfehlers (1:10 anstelle von 1.16); die Autoren schlagen eine Minimalkonzentration von 1-2% Aldehyd für die Desinfektion von Arbeitsoberflächen vor (Wiederholung nach max. 14 Tagen)</p>	Nach Implementierung der der Desinfektionsrichtlinien wurde der Ausbruch beendet.

<p>(Cullen et al., 2005)</p>	<p><u>Patienten-Screening/-Überwachung:</u> Rektale Proben aller anderen NICU-Patienten waren negativ</p> <p>Umgebungsuntersuchung</p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Schulungen zur korrekten Durchführung von Händehygiene</p> <p><u>Sterilisation / Desinfektion:</u> Zentral sterilisierte Laryngoskope für den Wiedereinsatz in Operationssälen</p> <p><u>Modifikation der Krankenpflege / der medizinischen Ausstattung</u> Einmal-Laryngoskope wurden auf der NICU eingeführt; schließlich wurden zentral sterilisierte Laryngoskope für die Operationssäle und Einmal-Laryngoskope für alle anderen Nutzungsbereiche empfohlen (zur Kostensenkung).</p>	<p>Der Ausbruch endete nach Reorganisation des Laryngoskop-Einsatzes und der Desinfektionsmaßnahmen.</p>
<p>(David et al., 2006)</p>	<p><u>Schließung der betroffenen Station:</u> Die Stationen wurden für Verlegungen aus anderen Krankenhäusern geschlossen; zugelassen wurden nur Aufnahmen von Neugeborenen, die aus der Geburtshilfe innerhalb des Krankenhauses verlegt wurden.</p> <p><u>Isolation/Kohortierung</u> Kohortenpflege betroffener Kinder</p> <p><u>Schutzkleidung:</u> Benutzung von Schürzen und Handschuhen beim Umgang mit betroffenen Patienten</p> <p><u>Patienten-Screening/-Überwachung</u> Alle NICU- Patienten wurden untersucht: Nasen- Rachensekretionen, Urin, Hautläsionen; bei allen neonatologischen Patienten zusätzlich Durchführung von Rektumkulturen; Screening-Dauer betrug 9 Monate (keine Daten zur Frequenz) vorhanden.</p> <p><u>Personal-Screening/-Überwachung:</u> Alle 45 Mitarbeiter wurden negativ auf <i>S. marcescens</i> getestet (Agarplatten).</p>	<p>Die Autoren sind der Ansicht, dass Standard-Infektionskontrollmaßnahmen wie Isolation und Händehygiene wie auch der Aufnahmestopp gegenüber Patienten aus externen Krankenhäusern den Ausbruch höchstwahrscheinlich beendeten.</p> <p>Der genaue Nutzen der Änderung der Antibiotikarichtlinien bleibt unklar.</p>

	<p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Schulungen zur korrekten Durchführung von Händehygiene</p> <p><u>Sterilisation / Desinfektion:</u> Zusätzliche Reinigung der Geräte und der Umgebung mit 1000 ppm Chlor</p> <p><u>Änderung der Antibiotikarichtlinien:</u> Cefuroxim wurde aus dem empirischen Therapieschema der Sepsis gestrichen.</p>	
(Duggan et al., 1984)	<p><u>Patienten-Screening/-Überwachung:</u> Rektumproben von allen neonatologischen Patienten zeigten 95% Darmkolonisation mit <i>S. marcescens</i>.</p> <p><u>Personal-Screening/- Überwachung:</u> 200 zweizeitig erfolgte Probenentnahmen (dazwischen 12 Wochen) von Fingerspitzen und von Nasen des Personals waren negativ.</p> <p><u>Umgebungsuntersuchung:</u> Sechshundert Probenentnahmen von allen medizinischen Lösungen (Cremes, Pasten, Gele etc.), Ausstattung (Fußboden, Handwaschbecken, Lampen, Bettzeug, Reinigungsgeräte etc.) und medizinischen Geräten (Luftbefeuchtungsgerät, Atemgeräte, Schlauchmaterial etc.).</p> <p><u>Änderung der Antibiotikarichtlinien</u> Eine Exposition gegenüber Breitspektrum-Antibiotika , insbesondere gegenüber Cephalosporinen, wurde als unabhängiger Risikofaktor betrachtet. Der Einsatz von Cephalosporinen wurde beschränkt.</p>	<p>Nach 12 Monaten endete der Ausbruch.</p> <p>Der genaue Nutzen der Änderung der Antibiotikarichtlinien bleibt unklar.</p>
(Fleisch et al., 2002)	<p><u>Isolation/Kohortierung</u> Kohortenpflege betroffener Kinder</p> <p><u>Patienten-Screening/-Überwachung:</u> Durchführung von Stuhluntersuchungen zur Erkennung gastrointestinaler Kolonisation.</p> <p><u>Personal-Screening/- Überwachung:</u> Handabstriche beim Krankenhauspersonal</p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Schulungen zur korrekten Durchführung von Händehygiene</p>	<p>Die Maßnahmen stellten sich als nicht ausreichend heraus, um eine Kolonisation mit <i>S. marcescens</i> von zusätzlichen 4 Neugeborenen im 11/09 zu verhindern; dieser Umstand bedeutete den Beginn des 2. Clusters.</p>

	<p><u>Sterilisation / Desinfektion:</u> Alle Handwaschbecken wurden mit auf Aldehyd basierendem Desinfektionsmittel desinfiziert; zusätzlich Durchsetzung strenger Infektionskontrollmaßnahmen.</p> <p><u>Modifikation der Krankenpflege / der medizinischen Ausstattung:</u> Auswechslung von Theophyllin-Flaschen für Einweg-Ampullen.</p>	
(Fleisch et al., 2002)	<p><u>Patienten-Screening/-Überwachung:</u> Stuhl- und Magensaftuntersuchung an den Lebenstagen 1,4,7 und 21</p> <p><u>Personal-Screening/- Überwachung</u> Handabstriche beim Krankenhauspersonal</p>	<p>Der Ausbruch war selbstlimitierend.</p> <p>Keine genauen Daten</p>
(Fleisch et al., 2002)	<p><u>Umgebungsuntersuchung:</u> Durchführung von Milchproben, 6 von 19 waren <i>S. marcescens</i>-positiv.</p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Unterrichtung über alkoholische Händedesinfektion und andere Infektionskontrollmaßnahmen</p> <p><u>Sterilisation / Desinfektion:</u> Eine zentrale Sterilisationsabteilung wurde mit der thermischen Desinfektion beauftragt.</p> <p><u>Modifikation der Krankenpflege / der medizinischen Ausstattung:</u> Einrichtung eines sauberen Bereichs (Vorbereitung der Milch) und eines streng davon separierten "schmutzigen" Bereichs (Reinigung der benutzten Flaschen).</p>	<p>Die Änderung der Verfahrensabläufe in der Milchküche zur Verhinderung von Kreuzübertragungen stoppte den Ausbruch.</p>
(Friedman et al., 2008)	<p><u>Schließung der betroffenen Station:</u> Vorübergehender Aufnahmestopp auf der NICU</p> <p><u>Isolation/Kohortierung</u> Kohortenpflege betroffener Kinder</p> <p><u>Patienten-Screening/-Überwachung</u> Ein regelmäßiges Neugeborenen-Screening (Nasopharyngeales Aspirat und Rektumabstriche) aller nicht-betroffenen Kinder wurde alle 2 bis 7 Tage durchgeführt.</p> <p><u>Fall-Kontrollstudie</u> für die Definition der Risikofaktoren</p>	<p>Keine genauen Daten vorhanden</p>

	<p><u>Personal-Screening/- Überwachung:</u> Inspektion der Hände des Krankenhauspersonals; Dokumentation von Hautläsionen oder Dermatitis und Nagel- oder Nagelbettentzündungen</p> <p><u>Umgebungsuntersuchung:</u> Sammeln von Umgebungsproben auf der NICU und im Kreißsaal (Monitore, Beatmungsleitungen, Handwaschbecken, Wasser, Seife, Bestandteile der Brutkästen, Babywaage, Blutglukose-Messgeräte, Röntgen- und Ultraschallgeräte, Formelmilch, Bestandteile der Brustpumpen, neonatologische Reanimationssets, Stethoskope, Kühlschränke und Schränke, Computertastaturen, Baumwolltupfer und Schnuller)</p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Schulungen zur korrekten Durchführung von Händehygiene</p> <p><u>Sterilisation / Desinfektion:</u> Verstärkte Umgebungshygiene</p>	
(Gransden et al., 1986)	<p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Schulungen zur korrekten Durchführung von Händehygiene</p> <p><u>Sterilisation / Desinfektion:</u> Versuch, die Desinfektionsmethode der Muttermilchpumpen zu verbessern (anstelle von Hypochlorit, Benutzung von automatischen Waschmaschinen bei einer Temperatur von 80 °C gefolgt von einem Trockendurchlauf. Des Weiteren wurde als temporäre Maßnahme die Muttermilch pasteurisiert.</p> <p><u>Modifikation der Krankenpflege / der medizinischen Ausstattung:</u> Einsatz einer automatischen Waschmaschine für die thermische Desinfektion der Muttermilchpumpen</p>	Die Pasteurisierung der Milch stoppte wahrscheinlich den Ausbruch. Die neu eingeführte thermische Desinfektionsmethode erhielt das zufriedenstellende Ergebnis aufrecht.
(Jang et al., 2001)	<p><u>Isolation/Kohortierung</u> Kolonisierte und infizierte Patienten wurden kohortiert und isoliert.</p>	Strenge Händedesinfektion, Kohortierung und Isolation der kolonisierten und infizierten Patienten und die regelmäßige Desinfektion der Brutkästen waren Interventionen, die maßgeblich zu einer weiteren

	<p><u>Personal-Screening/- Überwachung</u> Während vorangekündigter Besuche auf der Station wurden die Händehygiene-Maßnahmen überprüft. Vier Isolate einer Probenentnahme wiesen den Ausbruchsstamm auf.</p> <p><u>Umgebungsuntersuchung:</u> 66 Proben wurden von Inkubatortüren, Handwaschbecken, Atemgeräten, Antiseptika und aus total parenteralen Ernährungslösungen gewonnen.</p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Schulungen zur korrekten Durchführung von Händehygiene</p> <p><u>Sterilisation / Desinfektion:</u> Regelmäßige Desinfektion der Brutkästen</p>	<p>Ausbreitung des Erregers beigetragen haben.</p>
<p>(Jones et al., 2000)</p>	<p><u>Schließung der betroffenen Station</u> Beschränkung der Neuaufnahmen und Verlegungen zwischen beiden NICUs</p> <p><u>Isolation/Kohortierung:</u> Isolation der Patienten und Kohortenpflege</p> <p><u>Patienten-Screening/-Überwachung</u> Für die Dauer des Ausbruchs 2x/Woche Screening auf gastrointestinale Kolonisation durch <i>S. marcescens</i></p> <p><u>Personal-Screening/- Überwachung</u> Stichprobenartige Handabstriche</p> <p><u>Environmental screening</u> <i>S. marcescens</i> wurde von einem Laryngoskop und von einer Muttermilchpumpe isoliert.</p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Schulungen zur korrekten Durchführung von Händehygiene; Intensivierung der allgemeinen krankenhäuslichen Hygiene</p> <p><u>Modifikation der Krankenpflege / der medizinischen Ausstattung:</u> Es wurden mehr Laryngoskope zur Verfügung gestellt; diese wurden zudem häufiger autoklaviert.</p> <p><u>Sterilisation / Desinfektion:</u> Dampfsterilisation und Autoklavieren der Muttermilch-Sets nach jedem Gebrauch</p>	<p>Der <i>S. marcescens</i>- Ausbruch endete nach 60 Tagen, insbesondere durch eine frühzeitige Schließung der Stationen.</p>

	<p><u>Änderung der Antibiotikarichtlinien:</u> Die empirische antibiotische Therapie wurde auf Grund des Vorliegens einer Cephalosporin-Resistenz von Cefotaxim und Vancomycin auf Netilmicin und Vancomycin umgestellt.</p>	
(Lai et al., 2004)	<p><u>Isolation/Kohortierung:</u> Patienten und Krankenhauspersonal wurden kohortiert.</p> <p><u>Patienten-Screening/-Überwachung:</u> Gewinnung wöchentlicher rektaler und nasopharyngealer Überwachungskulturen bis 3 Wochen nach Ende des Ausbruchs</p> <p><u>Umgebungsuntersuchung</u> In 4 verschiedenen Handwaschbecken ließ sich <i>S. marcescens</i> nachweisen.</p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Schulungen zur korrekten Durchführung von Händehygiene; künstliche Fingernägel wurden verboten; natürliche Fingernägel sollten eine bestimmte Länge aufweisen.</p> <p><u>Sterilisation / Desinfektion:</u> Ein Handwaschbecken produzierte unangenehme Gerüche. Dieses wurde ersetzt und die Rohre unter Dampfdruck gespült und chloriniert. Außerdem verstärkte Umgebungsreinigung</p> <p><u>Modifikation der Krankenpflege / der medizinischen Ausstattung:</u> Einsatz von sterilem Badewasser und das Erhitzen von Formelmilch sowie von Muttermilch wurde eingerichtet.</p>	<p>Der Ausbruch konnte nach Durchführung verschiedener Infektionskontrollmaßnahmen frühzeitig beendet werden. Dabei war es schwierig die dafür maßgeblichen Maßnahmen zu identifizieren.</p>
(Manning et al., 2001)	<p><u>Isolation/Kohortierung:</u> Kontaktisolation, Kohortenpflege</p> <p><u>Personal-Screening/- Überwachung</u> Ein 13 Fragen umfassender Fragebogen wurde zur Evaluation der Händedesinfektion und der Prävalenz von Handdermatitis erstellt. Zusätzlich Kontrolle der Compliance des PICU-Personals</p> <p><u>Sterilisation / Desinfektion</u> Verstärkte Umgebungshygiene auf der PICU (u.a. Einstellung zusätzlicher Reinigungskräfte)</p>	<p>Als Konsequenz aus einer Investigation der Seuchenschutzbehörde CDC (Centers for Disease Control and Prevention) wurden strengere Kontaktisolutionsmaßnahmen getroffen und striktere Hände- und Umgebungshygiene durchgesetzt. Der Ausbruch konnte dadurch erfolgreich beendet werden.</p>

<p>(Maragakis et al., 2008)</p>	<p><u>Isolation/Kohortierung:</u> 1:1 Pflege-Patienten- Verhältnis, im Verlauf dann 1:2</p> <p><u>Patienten-Screening/-Überwachung:</u> Wöchentliche Überwachungskulturen von Stuhl- und Sputumproben</p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Fortbildungen zum Thema <i>S.marcescens</i> und Revision der Infektionskontrollmaßnahmen mit dem NICU-Personal</p> <p><u>Modifikation der Krankenpflege / der medizinischen Ausstattung:</u> Einrichtung zusätzlicher Desinfektionsmittel-Spender auf der NICU und individueller Flaschen für das NICU-Personal - Einstellung der Anwendung von Oxygenierungs- und Befeuchtungssystemen</p>	<p>Kontrollmaßnahmen beendeten den Ausbruch.</p>
<p>(Milisavljevic et al., 2004)</p>	<p><u>Isolation/Kohortierung:</u> Alle kolonisierten und infizierten Neugeborenen wurden in einem abgetrennten Bereich der NICU kohortiert und Kontakt-Vorsichtsmaßnahmen wurden getroffen.</p> <p><u>Patienten-Screening/-Überwachung:</u> Durchführung von Rektumkulturen alle 2 Wochen</p> <p><u>Personal-Screening/- Überwachung:</u> 1 von 53 Handkulturen waren positiv</p> <p><u>Sterilisation / Desinfektion:</u> Wöchentliche Desinfektion der Abflüsse der Handwaschbecken mit verdünntem Bleichmittel</p>	<p>Keine Daten</p>
<p>(Miranda et al., 1996)</p>	<p><u>Isolation/Kohortierung:</u> Kontaktisoliationsmaßnahmen, Kohortenpflege</p> <p><u>Schutzkleidung:</u> Benutzung von Handschuhen beim Absaugen und während der Handhabung eines Katheters</p> <p><u>Personal-Screening/- Überwachung:</u> Hände-Screening beim Personal negativ</p>	<p>Kontrollmaßnahmen beendeten den Ausbruch</p>

	<p><u>Umgebungsuntersuchung:</u> Negativ auf <i>S. marcescens</i></p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Schulungen zur korrekten Durchführung von Händehygiene</p>	
(Miranda-Novales et al., 2003)	<p><u>Schließung der betroffenen Station</u> Keine Details über die Dauer der Schließung berichtet</p> <p><u>Isolation/Kohortierung:</u> Infizierte und kolonisierte Patienten wurden auf einer Seite der Station kohortiert.</p> <p><u>Patienten-Screening/-Überwachung:</u> Screening auf exponierte Patienten</p> <p><u>Personal-Screening/- Überwachung:</u> Keine positiven Ergebnisse</p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Schulungen zur korrekten Durchführung von Händehygiene; Streng aseptische Technik bei der Handhabung intravaskulärer Zugänge und bei der Infusion von Medikamentenlösungen</p>	Kontrollmaßnahmen beendeten den Ausbruch
(Prasad et al., 2001)	<p><u>Isolation/Kohortierung:</u> Infizierte und kolonisierte Patienten wurden im selben Raum kohortiert.</p> <p><u>Schutzkleidung:</u> Anwendung von Doppelhandschuhen bei Blutabnahmen; Benutzung von Handschuhen bei Röntgenaufnahmen und Handhabung von Röntgenfilmmaterial</p> <p><u>Patienten-Screening/-Überwachung:</u> Durchführung von Rektum- und Stuhlkulturen einmal pro Woche bei allen Neugeborenen; wöchentliche Kulturen von endotrachealem Aspirat bei mechanisch ventilierten Patienten</p> <p><u>Umgebungsuntersuchung:</u> 50 Umgebungskulturen von Handwaschbecken, Külschrankgriffen, Waagen etc. waren negativ</p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Schulungen zur korrekten Durchführung von Händehygiene</p>	Kontrollmaßnahmen beendeten den Ausbruch

	<p><u>Sterilisation / Desinfektion:</u> Distribution von Desinfektionstüchern auf der NICU; Desinfektion aller Oberflächen und von Mehrzweck-Gegenständen</p> <p><u>Modifikation der Krankenpflege / der medizinischen Ausstattung:</u> Erweiterung der Ausstattung für korrektes Waschen von wiederverwendbaren Decken, Hauben und für das Lagern von Kleidung in der Wäscherei</p>	
(Sarvikivi et al., 2004)	<p><u>Isolation/Kohortierung:</u> Kohortierung von kolonisierten und infizierten Patienten; Kohortenpflege</p> <p><u>Patienten-Screening/-Überwachung:</u> Kulturen von endotrachealem Aspirat bei mechanisch ventilierten Patienten sowie Haut- und Stuhlkulturen</p> <p><u>Umgebungsuntersuchung:</u> Probenentnahme von Handwaschbecken und Wasserhähnen in Räumen, wo infizierte oder kolonisierte Patienten untergebracht waren</p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Schulungen zur korrekten Durchführung von Händehygiene; streng aseptische Technik bei der Handhabung intravaskulärer Zugänge</p> <p><u>Modifikation der Krankenpflege / der medizinischen Ausstattung:</u> Installation von neuen Desinfektionsmittelspendern</p>	<p>1. Cluster: Kohortenpflege und Standardmaßnahmen führten zur Eindämmung des Ausbruchs.</p> <p>2. + 3. Cluster: Spontanes Ende des Ausbruchs ohne Einleitung spezifischer Kontrollmaßnahmen</p>
(Steppberger et al., 2002)	<p><u>Patienten-Screening/-Überwachung:</u> Abstriche von Augen, Blut, Rachen und Nase</p> <p><u>Personal-Screening/- Überwachung</u> Abstriche von den Händen des Personals negativ</p> <p><u>Umgebungsuntersuchung:</u> Abstriche bzw. Proben von Oberflächen, Wasser, Lösungen, Beatmungssystemen, Stethoskopen, Formel- und Muttermilch</p>	Kontrollmaßnahmen beendeten den Ausbruch.

	<p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Schulungen zur korrekten Durchführung von Händehygiene; Hygienefortbildungen, tägliche Berichte über nosokomiale Infektionen und wiederholte Testungen</p> <p><u>Modifikation der Krankenpflege / der medizinischen Ausstattung:</u> Einführung von Schildern für Händedesinfektion</p>	
(van Ogtrop et al., 1997)	<p><u>Schließung der betroffenen Station:</u> Schließung der NICU für Neuaufnahmen nach Auftreten des zweiten Falls einer Sepsis durch <i>S. marcescens</i></p> <p><u>Isolation/Kohortierung:</u> Kohortenpflege infizierter und kolonisierter Patienten</p> <p><u>Schutzkleidung:</u> Benutzung von Einweghandschuhen und - kitteln</p> <p><u>Patienten-Screening/-Überwachung:</u> Rachen- und Rektumabstriche zweimal pro Woche für fünf Wochen bei allen Neugeborenen, schließlich wöchentliche Kontrollen bis zur Entlassung des letzten kolonisierten Patienten</p> <p><u>Personalscreening:</u> Screening der Hände des medizinischen Personals; Wurden zusätzlich zur Händedesinfektion Handschuhe benutzt, gab es keine positiven Überwachungskulturen. Im Zeitraum, in dem keine Handschuhe verwendet wurden, waren 10 von 24 Handkulturen positiv.</p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Schulungen zur korrekten Durchführung von Händehygiene</p> <p><u>Änderung der Antibiotikarichtlinien</u> Vor dem Ausbruch bestand die empirische Therapie bei Late-onset-Sepsis in der Gabe von Vancomycin und Ceftazidim; während des Ausbruchs Umstellung auf Vancomycin, Ciprofloxacin und Gentamicin</p>	<p>Der Ausbruch wurde nach Entlassung des letzten kolonisierten Patienten beendet, jedoch wurde kein exakter Zeitraum berichtet.</p> <p>Die Autoren betonten die Bedeutung der unmittelbaren Schließung der Station für Neuaufnahmen, der Kohortenpflege und der Benutzung von Handschuhen für die Eindämmung des Ausbruchs.</p> <p>Der Nutzen der Änderung der Antibiotikarichtlinien blieb unklar.</p>

(Villari et al., 2001)	<p><u>Schließung der betroffenen Station:</u> Zur Vermeidung einer Beeinträchtigung der regionalen Gesundheitsfürsorge wurde die NICU <u>nicht</u> geschlossen</p> <p><u>Isolation/Kohortierung:</u> Kohortierung der infizierten Patienten; Kohortenpflege</p> <p><u>Schutzkleidung:</u> Benutzung von verschiedenen Handschuhen für jeden einzelnen Patienten</p> <p><u>Patienten-Screening/-Überwachung:</u> Wöchentliche Probenentnahmen von Nase, Rachen und Rektum</p> <p><u>Personal-Screening/- Überwachung:</u> 1. Phase: Isolation von <i>S. marcescens</i> von den Händen einer Krankenschwester; 2. Phase: Nasen-, Rachen- u. Rektumabstriche negativ</p> <p><u>Umgebungsuntersuchung:</u> Kulturen von Luft, Oberflächen, Desinfektionsmitteln und medizinischer Ausstattung</p> <p><u>Schulung des Krankenhauspersonals:</u> Intensive Fortbildungen mit Betonung der Händehygiene und der Benutzung von Handschuhen</p> <p><u>Modifikation der Krankenpflege / der medizinischen Ausstattung:</u> Austausch von Triclosan-haltigen Händedesinfektionsmittel durch eine Povidon-Jod-haltige Lösung</p>	<p>Der Austausch der Händedesinfektionsmittel mit Triclosan durch eine Povidon-Jod-haltige Lösung war nicht maßgeblich für die Eindämmung des Ausbruchs.</p> <p>Standardkontrollmaßnahmen, insbesondere Kohortenpflege, Isolationsmaßnahmen und intensive Schulungsprogramme zum Thema Hygiene beendeten den Ausbruch.</p>
------------------------	--	--

Tabelle 5: Interventionen, die zur Beendigung des Ausbruchs geführt haben ; Erfolg der Intervention

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Autoren; Klinische Umgebung, Dauer des Ausbruchs, Anzahl infizierter und kolonisierter Patienten, Infektionsrate (IR).....	43
Tabelle 2:	Klinisches Krankheitsbild, Risikofaktoren, zuschreibbare Mortalität.....	44
Tabelle 3:	Antibiotika-Sensibilität der Ausbruchs isolate, Typisierungsmethoden.....	48
Tabelle 4:	Gemeinsame Quelle des Ausbruchs, Transmissionsweg, Umgebungsreservoir	55
Tabelle 5:	Interventionen, die zur Beendigung des Ausbruchs geführt haben ; Erfolg der Intervention.....	63

10 Literaturverzeichnis

1. Al Jarousha AM, El Qouqa IA, El Jadba AH, Al Afifi AS. An outbreak of *Serratia marcescens* septicaemia in neonatal intensive care unit in Gaza City, Palestine. *J Hosp Infect* 2008; 70: 119-126
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics* 2006; 118: 1287-1292
3. Andersen BM, Lindemann R, Bergh K, Nesheim BI, Syversen G, Solheim N, Laugerud F. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive unit associated with understaffing, overcrowding and mixing of patients. *J Hosp Infect* 2002; 50: 18-24
4. Anderson B, Nicholas S, Sprague B, Campos J, Short B, Singh N. Molecular and Descriptive Epidemiology of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae in Hospitalized Infants *. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 250-255
5. Archibald LK, Corl A, Shah B, Schulte M, Arduino MJ, Agüero S, Fisher DJ, Stechenberg BW, Banerjee SN, Jarvis WR. *Serratia marcescens* outbreak associated with extrinsic contamination of 1% chlorxylenol soap. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997a; 18: 704-709
6. Archibald LK, Manning ML, Bell LM, Banerjee S, Jarvis WR. Patient density, nurse-to-patient ratio and nosocomial infection risk in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1997b; 16: 1045-1048
7. Assadian O, Berger A, Aspöck C, Mustafa S, Kohlhauser C, Hirschl AM. Nosocomial outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 457-461
8. Ayalew K, Nambiar S, Yasinskaya Y, Jantusch BA. Carbapenems in pediatrics. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 593-599
9. Bates CJ, Pearse R. Use of hydrogen peroxide vapour for environmental control during a *Serratia* outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2005; 61: 364-366
10. Ben-Abraham R, Keller N, Szold O, Vardi A, Weinberg M, Barzilay Z, Paret G. Do isolation rooms reduce the rate of nosocomial infections in the pediatric intensive care unit? *J Crit Care* 2002; 17: 176-180
11. Berger A, Rohrmeister K, Haiden N, Assadian O, Kretzer V, Kohlhauser C. *Serratia marcescens* in the neonatal intensive care unit: re-emphasis of the potentially devastating sequelae. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 1017-1022
12. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Case-control analysis of endemic *Serratia marcescens* bacteremia in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F120-126
13. Campbell JR, Zaccaria E, Mason EO, Jr., Baker CJ. Epidemiological analysis defining concurrent outbreaks of *Serratia marcescens* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive-care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 924-928
14. Casolari C, Pecorari M, Fabio G, Cattani S, Venturelli C, Piccinini L, Tamassia MG, Gennari W, Sabbatini AM, Leporati G, Marchegiano P, Rumpianesi F, Ferrari F. A simultaneous outbreak of *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2005; 61: 312-320

15. Cimolai N, Trombley C, Wensley D, LeBlanc J. Heterogeneous *Serratia marcescens* genotypes from a nosocomial pediatric outbreak. *Chest* 1997; 111: 194-197
16. Cordero L, Ayers LW, Davis K. Neonatal airway colonization with gram-negative bacilli: association with severity of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 18-23
17. Cordero L, Sananes M, Ayers LW. Comparison of a closed (Trach Care MAC) with an open endotracheal suction system in small premature infants. *J Perinatol* 2000; 20: 151-156
18. Crivaro V, Bagattini M, Salza MF, Raimondi F, Rossano F, Triassi M, Zarrilli R. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* acquisition in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2007; 67: 135-141
19. Cullen MM, Trail A, Robinson M, Keaney M, Chadwick PR. *Serratia marcescens* outbreak in a neonatal intensive care unit prompting review of decontamination of laryngoscopes. *J Hosp Infect* 2005; 59: 68-70
20. Dancer SJ. The problem with cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 463-478
21. David MD, Weller TM, Lambert P, Fraise AP. An outbreak of *Serratia marcescens* on the neonatal unit: a tale of two clones. *J Hosp Infect* 2006; 63: 27-33
22. Davies MW, Mehr S, Garland ST, Morley CJ. Bacterial colonization of toys in neonatal intensive care cots. *Pediatrics* 2000; 106: E18
23. Donskey CJ. The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 219-226
24. Dresbach T, Prusseit J, Breuer J, Simon A. Nosokomiale Infektionen nach kardiochirurgischen Operationen im Kindesalter. *Hygiene & Medizin* 2009; 34: 328-335
25. Duggan TG, Leng RA, Hancock BM, Cursons RT. *Serratia marcescens* in a newborn unit--microbiological features. *Pathology* 1984; 16: 189-191
26. Exner M, Kramer A, Lajoie L, Gebel J, Engelhart S, Hartemann P. Prevention and control of health care-associated waterborne infections in health care facilities. *Am J Infect Control* 2005; 33: S26-40
27. Falagas ME, Giannopoulou K, Kokolakis G, Rafailidis PI. Fosfomycin: Use Beyond Urinary Tract and Gastrointestinal Infections. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1069-1077
28. Fleisch F, Zimmermann-Baer U, Zbinden R, Bischoff G, Arlettaz R, Waldvogel K, Nadal D, Ruef C. Three consecutive outbreaks of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 767-773
29. Fleming K, Randle J. Toys--friend or foe? A study of infection risk in a paediatric intensive care unit. *Paediatr Nurs* 2006; 18: 14-18
30. Foglia EE, Fraser VJ, Elward AM. Effect of nosocomial infections due to antibiotic-resistant organisms on length of stay and mortality in the pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 299-306
31. Friedman ND, Kotsanas D, Brett J, Billah B, Korman TM. Investigation of an outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal unit via a case-control study and molecular typing. *Am J Infect Control* 2008; 36: 22-28

32. Gastmeier P, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Nietzsche-Tiemann F, Zuschneidl, Groneberg K, Ruden H. [Use of information on nosocomial outbreaks for infection control]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004; 47: 334-338
33. Giles M, Harwood HM, Gosling DA, Hennessy D, Pearce CT, Daley AJ. What is the best screening method to detect *Serratia marcescens* colonization during an outbreak in a neonatal intensive care nursery? *J Hosp Infect* 2005;
34. Graham PL, 3rd, Begg MD, Larson E, Della-Latta P, Allen A, Saiman L. Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 113-117
35. Graham PL, 3rd, Della-Latta P, Wu F, Zhou J, Saiman L. The gastrointestinal tract serves as the reservoir for Gram-negative pathogens in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1153-1156
36. Gransden WR, Webster M, French GL, Phillips I. An outbreak of *Serratia marcescens* transmitted by contaminated breast pumps in a special care baby unit. *J Hosp Infect* 1986; 7: 149-154
37. Haley RW, Cushion NB, Tenover FC, Bannerman TL, Dryer D, Ross J, Sanchez PJ, Siegel JD. Eradication of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections from a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1995; 171: 614-624
38. Harbarth S, Sudre P, Dharan S, Cadenas M, Pittet D. Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 598-603
39. Horcajada JP, Martinez JA, Alcon A, Marco F, De Lazzari E, de Matos A, Zaragoza M, Salles M, Zavala E, Mensa J. Acquisition of Multidrug-Resistant *Serratia marcescens* by Critically Ill Patients Who Consumed Tap Water During Receipt of Oral Medication. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 774-777
40. Hota B. Contamination, disinfection, and cross-colonization: are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection? *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1182-1189
41. Hota S, Hirji Z, Stockton K, Lemieux C, Dedier H, Wolfaardt G, Gardam MA. Outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization and infection secondary to imperfect intensive care unit room design. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 25-33
42. Hugonnet S, Harbarth S, Sax H, Duncan RA, Pittet D. Nursing resources: a major determinant of nosocomial infection? *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 329-333
43. Jang TN, Fung CP, Yang TL, Shen SH, Huang CS, Lee SH. Use of pulsed-field gel electrophoresis to investigate an outbreak of *Serratia marcescens* infection in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001; 48: 13-19
44. Jones BL, Gorman LJ, Simpson J, Curran ET, McNamee S, Lucas C, Michie J, Platt DJ, Thakker B. An outbreak of *Serratia marcescens* in two neonatal intensive care units. *J Hosp Infect* 2000; 46: 314-319
45. Kaier K, Hagist C, Frank U, Conrad A, Meyer E. Two time-series analyses of the impact of antibiotic consumption and alcohol-based hand disinfection on the incidences of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 346-353

46. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Ausbruchmanagement und strukturiertes Vorgehen bei gehäuftem Auftreten nosokomialer Infektionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2002; 45: 180-186
47. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007; 50: 1265-1303
48. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis 2006; 6: 130
49. Lai KK, Baker SP, Fontecchio SA. Rapid eradication of a cluster of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit: use of epidemiologic chromosome profiling by pulsed-field gel electrophoresis. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 730-734
50. Larson EL, Cimiotti JP, Haas J, Nesin M, Allen A, Della-Latta P, Saiman L. Gram-negative bacilli associated with catheter-associated and non-catheter-associated bloodstream infections and hand carriage by healthcare workers in neonatal intensive care units. Pediatr Crit Care Med 2005; 6: 457-461
51. Manning ML, Archibald LK, Bell LM, Banerjee SN, Jarvis WR. *Serratia marcescens* transmission in a pediatric intensive care unit: a multifactorial occurrence. Am J Infect Control 2001; 29: 115-119
52. Maragakis LL, Winkler A, Tucker MG, Cosgrove SE, Ross T, Lawson E, Carroll KC, Perl TM. Outbreak of Multidrug-Resistant *Serratia marcescens* Infection in a Neonatal Intensive Care Unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29: 418-423
53. McNaughton M, Mazinke N, Thomas E. Newborn conjunctivitis associated with triclosan 0.5% antiseptic intrinsically contaminated with *Serratia marcescens*. Can J Infect Control 1995; 10: 7-8
54. Milisavljevic V, Wu F, Larson E, Rubenstein D, Ross B, Drusin LM, Della-Latta P, Saiman L. Molecular epidemiology of *Serratia marcescens* outbreaks in two neonatal intensive care units. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 719-721
55. Miranda-Novales G, Leanos-Miranda B, Diaz-Ramos R, Gonzalez-Tejeda L, Peregrino-Bejarano L, Villegas-Silva R, Solorzano-Santos F. An outbreak due to *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit typed by 2-day pulsed field gel electrophoresis protocol. Arch Med Res 2003; 34: 237-241
56. Miranda G, Kelly C, Solorzano F, Leanos B, Coria R, Patterson JE. Use of pulsed-field gel electrophoresis typing to study an outbreak of infection due to *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. J Clin Microbiol 1996; 34: 3138-3141
57. Montanaro D, Grasso GM, Annino I, De Ruggiero N, Scarcella A, Schioppa F. Epidemiological and bacteriological investigation of *Serratia marcescens* epidemic in a nursery and in a neonatal intensive care unit. J Hyg (Lond) 1984; 93: 67-78
58. Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. Clin Infect Dis 2008; 47 Suppl 1: S32-40
59. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, Perneger TV. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme. Lancet 2000; 356: 1307-1312

60. Prasad GA, Jones PG, Michaels J, Garland JS, Shivpuri CR. Outbreak of *Serratia marcescens* infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 303-305
61. Randle J, Fleming K. The risk of infection from toys in the intensive care setting. *Nurs Stand* 2006; 20: 50-54
62. Rotter ML. Arguments for alcoholic hand disinfection. *J Hosp Infect* 2001; 48 Suppl A: S4-8
63. Sarvikivi E, Lyytikainen O, Salmenlinna S, Vuopio-Varkila J, Luukkainen P, Tarkka E, Saxen H. Clustering of *Serratia marcescens* infections in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 723-729
64. Shah SS, Kagen J, Lautenbach E, Bilker WB, Matro J, Dominguez TE, Tabbutt S, Gaynor JW, Bell LM. Bloodstream infections after median sternotomy at a children's hospital. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 435-440
65. Steppberger K, Walter S, Claros MC, Spencker FB, Kiess W, Rodloff AC, Vogtmann C. Nosocomial neonatal outbreak of *Serratia marcescens*--analysis of pathogens by pulsed field gel electrophoresis and polymerase chain reaction. *Infection* 2002; 30: 277-281
66. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347: 240-247
67. van Ogtrop ML, van Zoeren-Grobbe D, Verbakel-Salomons EM, van Boven CP. *Serratia marcescens* infections in neonatal departments: description of an outbreak and review of the literature. *J Hosp Infect* 1997; 36: 95-103
68. Vandenberghe A, Laterre P, Goenen M, Reynaert M, Wittebole X, Simon A, Haxhe JJ. Surveillance of hospital-acquired infections in an intensive care department--the benefit of the full-time presence of an infection control nurse. *J Hosp Infect* 2002; 52: 56-59
69. Vandembroucke-Grauls C, Schultsz C. Surveillance in infection control: are we making progress? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 415-419
70. Villari P, Crispino M, Salvadori A, Scarcella A. Molecular epidemiology of an outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 630-634
71. Voelz A, Muller A, Gillen J, Le C, Dresbach T, Engelhart S, Exner M, Bates CJ, Simon A. Outbreaks of *Serratia marcescens* in neonatal and pediatric intensive care units: Clinical aspects, risk factors and management. *Int J Hyg Environ Health* 2009;
72. Yang K, Guglielmo BJ. Diagnosis and treatment of extended-spectrum and AmpC beta-lactamase-producing organisms. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1427-1435
73. Zafar N, Wallace CM, Kieffer P, Schroeder P, Schootman M, Hamvas A. Improving survival of vulnerable infants increases neonatal intensive care unit nosocomial infection rate. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 1098-1104
74. Zaidi M, Sifuentes J, Bobadilla M, Moncada D, Ponce de Leon S. Epidemic of *Serratia marcescens* bacteremia and meningitis in a neonatal unit in Mexico City. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989; 10: 14-20