

Empfehlungen zur Untersuchung von Ausbrüchen nosokomialer Infektionen

Januar 2001

Andrea Ammon¹, Petra Gastmeier², Klaus Weist², Michael H. Kramer³, Lyle R. Petersen⁴

¹ Robert Koch-Institut, Berlin

² Nationales Referenzzentrum für Krankenhaushygiene, Berlin

³Hygiene-Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn

⁴ Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins

| | |
|--|-----------|
| I. HINTERGRUND UND EINFÜHRUNG | 4 |
| Zielstellung der Leitlinien..... | 4 |
| Schritte einer Ausbruchsuntersuchung | 5 |
| II. DESKRIPTIVE UNTERSUCHUNG | 6 |
| Ausbruch bestätigen | 6 |
| Pseudoausbrüche | 10 |
| Vorbereitung der Untersuchung..... | 11 |
| Ausbruchsteam bilden | 11 |
| Ortsbegehung | 11 |
| Absprache mit Labor | 11 |
| Pressearbeit | 12 |
| Aktualisierung des Wissensstandes | 12 |
| Diagnose sichern | 14 |
| Notwendigkeit einer Typisierung | 15 |
| Falldefinition | 22 |
| Fallsuche..... | 22 |
| Daten ordnen | 23 |
| Zeit (Epidemie-Kurve) | 23 |
| Räumliche Beurteilung (Ort) | 27 |
| Personen..... | 27 |
| Sofortige Kontrollmaßnahmen | 28 |
| III. ANALYTISCHE UNTERSUCHUNG..... | 29 |
| Ziel | 29 |
| Vorbereitung..... | 30 |
| Hypothese formulieren | 31 |
| Hypothese testen | 31 |
| Kohortenstudie | 31 |
| Fall-Kontroll-Studie..... | 37 |
| Fragebogendesign | 39 |
| Datenanalyse | 41 |
| Weitere Studien | 41 |
| Endgültige Kontroll-/Präventionsmaßnahmen einrichten..... | 41 |
| Surveillance intensivieren: Follow-up zur Evaluation der getroffenen Maßnahmen | 42 |
| Ergebnisse mitteilen..... | 42 |
| Unterstützung..... | 42 |

| | |
|-------------------------------|-----------|
| Rechtsgrundlagen | 43 |
| IV. ANHANG | 44 |
| Literatur | 44 |
| Standardwerke | 48 |
| Auswahl von Web-Adressen..... | 49 |
| Adressen..... | 49 |

I. Hintergrund und Einführung

Unter einem Ausbruch nosokomialer Infektionen (NI) versteht man das Auftreten von mehr Fällen von im Krankenhaus erworbenen Infektionen als zeitlich und räumlich zu erwarten wären. Obwohl in dieser Definition auf die „normale“/endemische Infektionsrate Bezug genommen wird, sind Ausbrüche in der Regel auch dann erkennbar, wenn keine kontinuierliche Surveillance in einer Station oder Abteilung erfolgt, weil es zu einer auffälligen Häufung von Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen kommt, oder weil das mikrobiologische Labor ein gehäuftes Auftreten von seltenen Erregern oder Erregern mit einheitlichem Resistenzmuster oder Erregern mit gleichem Genotyp bemerkt.

Etwa 2-10% der NI werden als Ausbrüche erkannt (Haley 1985, Wenzel 1983). In Intensivtherapiestationen (ITS) wird der Anteil auf 5% geschätzt (Wenzel, 1983). Obwohl sie somit im Vergleich zu den endemischen NI damit eher seltener vorkommen, verdienen sie besondere Beachtung, weil sie bei Patienten und Personal erhebliche Besorgnis auslösen und nicht selten in örtlichen und überregionalen Medien darüber berichtet wird.

Zielstellung der Leitlinien

In der Vergangenheit wurde in Deutschland vor allem versucht, durch mikrobiologische Untersuchungen und den Nachweis von identischen Erregern Infektionswege zu erkennen und damit Ausbrüche aufzuklären. Diese Methode ist sicher in vielen Fällen erfolgreich und hat damit auch ihre Berechtigung. Sie gelingt aber nur dann, wenn es sich um bekannte, einheitliche Erreger handelt und es möglich ist, rechtzeitig entsprechende Proben zu entnehmen. Dadurch war es früher häufig nicht möglich, Ausbrüche aufzuklären. Alternativ bzw. am besten in Kombination mit mikrobiologischen Methoden sollten analytische epidemiologische Methoden bei der Ausbruchsauflklärung Anwendung finden. Derzeit sind diese Methoden bei Hygienikern, Mikrobiologen und Ärzten des öffentlichen Gesundheitsdienstes in Deutschland noch nicht sehr verbreitet. Deshalb ist es das Ziel dieser Empfehlung, ausreichend viele Personen mit den Methoden vertraut zu machen, so dass die epidemiologische Untersuchung von Ausbrüchen in Krankenhäusern flächendeckend möglich wird. Dazu sollen die vorliegenden Leitlinien nur der erste Schritt sein, da die für die Ausbruchsuntersuchung notwendige Qualifikation und Fachkunde im wesentlichen durch praktische Erfahrung erworben wird. Die praktische Schulung in den epidemiologischen Methoden wird vom Nationalen Referenzzentrum für

Krankenhaushygiene (NRZ) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut (RKI) angeboten.

Schritte einer Ausbruchsuntersuchung

Bei einem Ausbruch geht man von einer den Fällen zugrundeliegenden gemeinsamen Ursache/Infektionsquelle aus. Die gründliche Untersuchung von Infektionsausbrüchen hat mehrere Ziele.

1. Mit den Methoden der Ortsbegehung, der deskriptiven und analytischen Epidemiologie sowie gezielt durchgeführten mikrobiologischen Untersuchungen soll die Ursache oder gemeinsame Quelle identifiziert und - wenn möglich – unter Kontrolle gebracht werden. Dadurch soll der Ausbruch so schnell wie möglich gestoppt und eine rationale Basis für Kontrollmaßnahmen zur Prävention zukünftiger Ausbrüche geschaffen werden. Von herausragender Bedeutung ist der Schutz von Patienten und medizinischem Personal vor vermeidbaren Infektionen.
2. Bei solchen Untersuchungen können unter Umständen aber auch ein neuer Erreger, ein neues Vehikel oder ein neuer Übertragungsweg entdeckt werden. Die Ausbruchsuntersuchung trägt so zur Erweiterung des wissenschaftlichen Kenntnisstandes bei.

Es existieren verschieden unterteilte Gliederungen des Ablaufes einer Ausbruchsuntersuchung, die inhaltlich aber übereinstimmen. Die folgenden Schritte laufen in der Praxis nicht nacheinander, sondern z. T. gleichzeitig ab, ebenso kann die Reihenfolge im Einzelfall unterschiedlich sein. Im folgenden wird der Ablauf in 12 Schritten dargestellt und an Beispielen erläutert.

1. Ausbruch bestätigen
2. Vorbereitung der Untersuchung (einschließlich einer Ortsbegehung)
3. Diagnose sichern
4. Fälle ermitteln (Falldefinition, Erstellen einer Line List)
5. Daten ordnen (Zeit, Ort, Person)
6. Sofortige Kontrollmaßnahmen
7. Hypothese zur Ursache des Ausbruchs formulieren
8. Analytische Studie zum Testen der Hypothese durchführen
9. Gezielte Kontroll- und Präventionsmaßnahmen einrichten
10. Surveillance zur Evaluation der eingeleiteten Maßnahmen beginnen
11. Bericht erstellen
12. Weiterführende Studien durchführen, falls notwendig

Die erste Phase, die die Schritte 1-5 umfasst, ist die deskriptive Untersuchung. Das Ergebnis dieser Phase ist die Beschreibung des Geschehens nach den Kriterien Ort, Zeit und Personen. Damit werden die Voraussetzungen erbracht, Vorstellungen über die Art einer möglichen gemeinsamen Ursache zu entwickeln. Die zweite Phase, die die Schritte 6 und 7 umfasst, ist die analytische Untersuchung und beinhaltet die Durchführung einer analytischen Studie (retrospektive Kohortenstudie, Fall-Kontroll-Studie). In Verbindung mit entsprechenden mikrobiologischen Untersuchungen kann die Infektionsquelle identifiziert werden. Die Durchführung einer analytischen epidemiologischen Studie erfordert eine gewisse Erfahrung, die im Lauf der nächsten Jahre in den meisten Krankenhäusern erst entwickelt werden muss.

II. Deskriptive Untersuchung

Ausbruch bestätigen

Ausbruch wird im Zusammenhang mit epidemiologischen Untersuchungen definiert als das Auftreten von mehr Fällen als räumlich und zeitlich zu erwarten wären, und man geht im allgemeinen davon aus, dass die Fälle eine gemeinsame Ursache haben oder miteinander in Verbindung stehen. **Cluster** meint in diesem Zusammenhang eine Häufung von Fällen, ohne dass dabei ein Vergleich mit der endemischen Infektionsrate (Baseline) gemacht wird. Der Begriff Cluster wird auch für scheinbare räumliche und zeitliche Häufungen benutzt, die sich aber als innerhalb der Baseline-Raten liegend herausstellen (Jaquez 1996). Das Infektionsschutzgesetz (IfSG) definiert einen Ausbruch (der dann unverzüglich nicht-namentlich dem Gesundheitsamt zu melden ist) als das gehäufte Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird (§ 6 Absatz 3 IfSG).

Dieser Vergleich mit einer Baseline ist relativ einfach herzustellen, wenn Surveillance-Daten oder andere Daten zur Häufigkeit von bestimmten Infektionen bereits vorhanden sind. Diese Daten können auch aus Literaturangaben stammen, z. B. die zu erwartende Baseline-Rate von 3 bis 6 *S. aureus* Hautinfektionen auf 1000 Neugeborene in einer neonatologischen Klinik (Gooch 1978). Allerdings muss verifiziert werden, welche Definitionen routinemäßig verwendet werden und ob mit ausreichender Sensitivität und Spezifität erfasst wird.

Beispiel:

Ein Ausbruch von durch *B. cepacia* bedingten Infektionen und Kolonisationen des unteren Respirationstraktes trat in verschiedenen Intensivstationen eines Krankenhauses auf. Insgesamt waren über eine Periode von 11 Monaten im Jahre 1992 insgesamt 44 Fälle beobachtet worden, in den vier zurückliegenden Jahren wurde dagegen insgesamt nur 13 mal *B. cepacia* bei Intensivpatienten isoliert. Durch Umgebungsuntersuchungen wurde die Infektionsquelle gefunden: Es war zur Kontamination von Albuterol gekommen, das für die Inhalationstherapie verwendet wurde. Durch PCR wurde die genotypische Identität der Patientenstämme und der kontaminierten Lösung nachgewiesen (Reboli 1996).

Wenn Daten über die endemische Infektionsrate nicht vorhanden sind, müssen sie im betroffenen Krankenhaus für einen bestimmten zurückliegenden Zeitraum zusammengetragen werden. Tabelle 1 zeigt mögliche Quellen für Baseline-Daten. In manchen Fällen kann auch auf einen Vergleich mit publizierten Daten zurückgegriffen werden.

Tabelle 1: Mögliche Informationsquellen für Baseline-Daten

Primäre Datenquellen:

- Aufzeichnungen der Patientenüberwachung
- Patientenkurven (mit Angaben der Patientenzimmer)
- Aufzeichnungen der Stationsvisite
- Operationsprotokolle
- Notaufnahmefournal
- Aufzeichnungen aus speziellen Untersuchungsräumen (Ultraschall etc.)
- Laborbefunde

Bereits aufbereitete Datenquellen:

- NI-Erfassungsdaten der Hygienefachkraft
- Wundinfektionsstatistik der Chirurgen
- Erreger- und Resistenzstatistik des mikrobiologischen Labors

Vor allem dann, wenn multiresistente Erreger (z. B. Methicillin-resistente *S. aureus* [MRSA], Vancomycin-resistente Enterokokken [VRE], oder extended spectrum betalactamase producing [ESBP]- Enterobakterien) vermehrt auftreten, sollte man immer an einen Ausbruch denken. Aber auch das vermehrte Auftreten anderer, im allgemeinen eher seltener Erreger (z. B. *A. baumannii*, *S. maltophilia*, *B. cepacia* auf Intensivstationen) deutet darauf

hin. Sofern zwei oder mehr Fälle sehr exotischer Erreger auftreten, ist immer ein Ausbruch zu vermuten (z. B. *Paecilomyces lilacinus*, *Acremonium kiliense*).

Zu den häufigsten gram-positiven bakteriellen Erregern nosokomialer Ausbrüche gehören *S. aureus*, Enterokokken sowie Clostridien spp. . Bei den gram-negativen Erregern gehören u.a. *Pseudomonas spp.*, *Salmonella enteritidis Phagentyp 4*, *Acinetobacter spp.*, *Serratia spp.* und *Legionella spp.* dazu. Weniger als 5% der Ausbrüche betreffen werden durch Viren, Pilze oder Parasiten verursacht. In einer Medline-gestützten Zusammenstellung der 1984 bis 1995 publizierten Ausbrüche wurden 393 Berichte über bakteriell verursachte Ausbrüche gefunden. Dabei war *S. aureus* mit 60% der häufigste Erreger und 85 % dieser Ausbrüche durch MRSA bedingt.

Beispiel:

Bei einem über 7 Monate dauernden MRSA-Ausbruch auf einer neonatologischen ITS eines südafrikanischen Krankenhauses zwischen Juli 1991 und Januar 1992 wurden von 331 aufgenommenen Patienten bei 16 Fällen MRSA nachgewiesen (Jernigan 1996), drei davon mit MRSA-Infektionen (Dialyse-Katheter, Sepsis, purulente Konjunktivitis). Alle 144 untersuchten Mitarbeiter waren MRSA-negativ. Alle MRSA-Isolate gehörten zu einem nicht unterscheidbaren Stamm (Plasmidprofilanalyse, DNA-Fingerprintverfahren). Die Line-List und die Epidemie-Kurve ergaben als vermutliche Quelle einen ersten Patienten und von diesem eine Übertragung von Patient zu Patient. Eine durchgeführte Fall-Kontroll-Studie konnte zum ersten Mal in einer Publikation den Effekt der räumlichen Isolierung zur Prävention der MRSA-Übertragung belegen. Das relative Risiko einer MRSA-Übertragung war 15,6 mal höher, wenn die Patienten nicht isoliert waren. Das 95% Konfidenz-Intervall lag zwischen 5,3-45,6. Der p-Wert (Wahrscheinlichkeit, dass der beobachtete Unterschied nur zufällig war) lag bei $p=0,0001$.

Beispiel:

Auch sehr seltene Infektionsarten mit sonst häufiger bei Ausbrüchen beschriebenen Erregern sind möglich. Lowry et al. (1991) berichteten über Wundinfektionen, die bei Herztransplantations-Patienten aufgetreten waren. Im Zuge des line-listings stellte sich heraus, dass alle Patienten mit Trinkwasser gewaschen wurden. In diesem Trinkwasser wurden die gleichen Legionellen spp. (*L. dumoffii* und *L. pneumophila*) isoliert wie aus den Patientenwunden. Die Autoren vermuteten als Infektionsquelle, dass beim Waschen kontaminiertes Wasser durch den Verband in den Sternalwundbereich gelangte.

Beispiel :

In einer hämatologisch-onkologischen und Knochenmarks-Transplantationsstation eines Schweizer Universitätsspitals waren 12 von 25 konsekutiv zwischen dem 17.8.93 und dem 31.10.93 aufgenommenen Patienten mit *Paecilomyces lilacinus* infiziert oder kolonisiert, 9 von ihnen hatten invasive Infektionen, zwei Patienten verstarben. Infektionen mit diesen Erregern sind sonst sehr selten, man kann die Erreger aber im Boden, verwesenden Pflanzen und im Tierreich finden; sie sind sehr

resistent gegenüber verschiedenen Desinfektions- und Sterilisationsmaßnahmen und oft resistent gegenüber verschiedenen Antimykotika. Trotz umfangreicher kombinierter epidemiologischer und mikrobiologischer Untersuchungen, die nach den ersten drei Fällen aufgenommen wurden, konnte die Ursache des Ausbruches zunächst nicht ermittelt werden. Deshalb wurde die Station am 31.10.93 geschlossen. Erst nach weiteren Untersuchungen stellte sich heraus, dass die Infektionen auf eine Hautlotion zurückzuführen waren, die beim Hersteller kontaminiert worden war (Orth 1996).

Beispiel:

Im Oktober und November 1993 entwickelten vier Patienten eines ambulanten OP-Zentrums *Acremonium kiliense*-Endophthalmitiden. Es wurde vermutet, dass die Infektionsquelle in der Umwelt zu suchen war. Eine Fall-Kontroll-Studie ergab, dass die Fall-Patienten entweder am ersten OP-Tag der Woche operiert worden waren oder zumindest signifikant früher während des OP-Tages als die Kontrollpatienten (46 vs. 150 min., $p=0,03$). Die Umwelt-Untersuchungen ergaben, dass die RLT-Anlage jeweils 5-30 min. vor Beginn der Operationen am ersten OP-Tag der Woche angestellt wurde, und dass die Luft vor der Befeuchtung gefiltert wurde, aber nicht danach. Aus dem Befeuchter-Wasser wurde *A. kilense* isoliert, die Stämme waren phänotypisch identisch mit den Isolaten von den Patienten (Fridkin 1995).

Es gibt aber auch Situationen, in denen in jedem Fall eine Untersuchung durchgeführt werden sollte, eventuell sogar ohne Baseline-Vergleich. Dabei kann es sich z. B. um Erreger handeln, die sehr ungewöhnlich sind oder die vorher noch nicht aufgetreten sind (glykopeptid-resistente *S. aureus*, *Rhodococcus* oder Infektionen mit *Nocardia spp.* bei chirurgischen Patienten). Auch postoperative Wundinfektionen oder postpartale Infektionen mit Gruppe A Streptokokken sollten sofort zu einer Untersuchung führen.

Beispiel:

Innerhalb von 8 Tagen im Oktober und November 1994 entwickelten drei Patienten einer internistischen Station eines 235-Betten-Krankenhauses tödliche nosokomiale Haut- und Weichteilinfektionen. Drei Schwestern, die einen oder mehrere dieser Patienten gepflegt hatten, entwickelten nacheinander eine Streptokokken-Pharyngitis, drei andere Schwestern wurden wegen Pharyngitis mit Antibiotika behandelt (ohne Kulturen). Die Patienten-Isolate waren in der Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE)-Analyse identisch, vom Personal waren keine Materialien für die Typisierung verfügbar. Um die weitere Ausbreitung zu verhindern, wurden keine weiteren Patienten auf die Station aufgenommen und symptomatisches Personal wurde mit Antibiotika behandelt und von der Patientenpflege ausgeschlossen (Ramage 1996).

Auch zwei oder mehr Infektionen, die üblicherweise auf einen Carrier hinweisen, sollten Anlass sein, unverzüglich mit einer Untersuchung zu beginnen. Isolierte Infektionen, die durch einen multiresistenten Erreger verursacht worden sind (z. B. multiresistente *M. tuberculosis*), sollten ebenfalls sofort untersucht werden, da sie bei zu späten

Kontrollmaßnahmen unter Umständen endemisch werden könnten. Das vermehrte Auftreten eines Klones oder Stammes, der auf eine gemeinsame Quelle hinweist, die abgestellt werden kann, sollte ebenfalls unmittelbar zu einer Untersuchung führen.

Pseudoausbrüche

Mit Pseudoausbrüchen sind erhöhte Fallzahlen aufgrund von Surveillanceartefakten gemeint, d.h. die Erfassung von Infektionen hat sich geändert, so dass mehr der auch bisher schon vorhandenen Fälle bekannt werden. Beispiele dafür sind die Einführung neuer Falldefinitionen, die erstmalige Einführung einer systematischen Surveillance für ein bisher nicht erfasstes Patientenkollektiv, die Einführung neuer Labortests oder die Einführung neuer diagnostischer Verfahren. Manchmal entsteht auch durch einen Laborirrtum oder eine Kontamination im Labor der Eindruck eines Ausbruches. Ob eine solche Situation vorliegt, lässt sich aber ohne eine Untersuchung nicht erkennen.

Beispiel:

Zwischen dem 7.2. und 25.3.1991 wurde in einem Akutkrankenhaus mit 400 Betten aus 23 Urinproben *Pseudomonas putida* (ein Mikroorganismus, der häufig in Böden, Pflanzen und Wasser zu finden ist) mit identischem Resistenzmuster und Biotyp isoliert. Die Patienten wurden wegen verschiedener Diagnosen auf verschiedene Stationen aufgenommen, sie gehörten zu verschiedenen Altersgruppen, und die Befunde stammten sowohl von weiblichen als auch männlichen Patienten. Die meisten von ihnen hatten eine klinische Symptomatik und erhielten eine entsprechende antibiotische Therapie. Bei der epidemiologischen Untersuchung zeigten sich keine Gemeinsamkeiten zwischen den Patienten, bei den weiteren Untersuchungen stellte sich heraus, dass die Ursache eine Kontamination der Urinsammelgefäße war. Nach Anbruch einer neuen Charge von Urinsammelgefäßen traten keine weiteren Fälle mehr auf (Zafar 1998).

Beispiel:

Auf einer hämatologischen Station in Belgien wurden bei 10 Patienten aus prospektiv gewonnenen Stuhlkulturen multiresistente *P. aeruginosa* isoliert. Alle hatten das gleiche Resistenzmuster (resistent gegen Imipenem, Ceftazidim und alle Aminoglykoside). Beim Schritt 4 (line list) und 5 (Epidemie-Kurve) der Ausbruchsuntersuchung wurden 3 weitere Fälle ca. ein Jahr zurückliegend belegt. Zwei Monate vor dem Ausbruch begannen 12 neue Mitarbeiter auf der Station. In diesem Zusammenhang wurde die Materialgewinnung der Stuhlproben beobachtet. Durch falsche Probennahmetechnik kam es zur Verunreinigung der Proben. Umgebungsproben des Toilettenspülwassers und der Toilettenbürste wiesen auch den multiresistenten *P. aeruginosa*-Stamm auf. Eine RAPD-PCR Genotypisierung belegte die Identität der Patienten- und der Umgebungsisolate. Nach Umstellung auf korrekte Probennahme gab es keine weiteren Nachweise des Stammes (Verweij 1997).

Vorbereitung der Untersuchung

Ausbruchsteam bilden

Die Untersuchung eines Ausbruches sollte in einem Team von verschiedenen Beteiligten durchgeführt werden. Dazu gehören nach der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention der Krankenhaushygieniker, der hygienebeauftragte Arzt, die Hygienefachkraft, der Mikrobiologe, Kliniker und Pflegepersonal von der/den betroffenen Stationen. Zu diesem Zeitpunkt muss auch das zuständige Gesundheitsamt über die Situation informiert werden und ein Mitarbeiter des Gesundheitsamtes sollte in das Ausbruchsteam einbezogen werden. Dieses Team sollte sich regelmäßig treffen, um alle auf den neuesten Stand der Information zu bringen. Es ist zu empfehlen, dass beim ersten Treffen ein Mitglied des Teams als Koordinator oder Hauptuntersucher bestimmt wird. Sowohl für ihn als auch für die anderen Team-Mitglieder sollten Verantwortungsbereich, Aufgaben und Kompetenzen festgelegt werden.

Ortsbegehung

Sobald als möglich im Lauf der Untersuchung ist eine Ortsbesichtigung durchzuführen. Durch eine Ortsbegehung können bereits viele Risikopunkte erkannt und zur Veranlassung sofortiger Präventionsmaßnahmen führen. Hierbei können u. a. wertvolle Hinweise festgestellt werden, die zur epidemiologischen Abklärung beitragen können. Eine Ortsbegehung sollte alle Räume umfassen, in denen die im Rahmen des Ausbruches erkrankten Patienten sich aufgehalten haben oder bestimmte Eingriffe bei ihnen durchgeführt worden sind (OP-Räume, Stationszimmer, spezielle Untersuchungsräume etc.).

Absprache mit Labor

Es muss geklärt werden, welches Labor die mikrobiologischen Untersuchungen übernimmt. Eine Absprache mit dem Laborleiter über den zu erwartenden Probenumfang, die Art der Proben, die genommen werden müssen, den Umfang der notwendigen Untersuchungen und eine Veranschlagung der Kosten ist zweckmäßig.

Alle im Verlauf der Untersuchung getroffenen Entscheidungen, Gespräche, gesammelten Unterlagen sollten in einem Heft/Ordner dokumentiert werden, da anderenfalls die während der Untersuchung getroffenen Entscheidungen zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr

nachvollzogen werden können. Die Zusammenführung und Ordnung der Unterlagen ist eine der Aufgaben des Koordinators.

Pressearbeit

Die meisten Untersuchungen von Ausbrüchen von NI beginnen eher unspektakulär im Rahmen der von Nichtbetroffenen unbeachteten Alltagsroutine. Z. B. die Untersuchung des Verdachts einer Häufung von Wundinfektionen, nachdem in zeitlicher Nähe zum Verbandwechsel auf einer chirurgischen Station 3 Wundinfektionen auftraten und die schließlich mit einer Aufklärung der Assistenten über hygienisch korrekte Verbandwechsel endete. Bei in der gesamten Klinik bekannt gewordenen oder spektakulären Ausbrüchen soll ein Mitglied des Ausbruchsteams als Ansprechpartner für die Weitergabe von Informationen benannt werden, sowohl für die Information innerhalb der Klinik (Personal, Patienten) als auch nach außen (Presse, Öffentlichkeit, Behörden). Alle Anfragen zum Geschehen sollten an diese Person weitergeleitet werden, um eine konsistente Informationspolitik zu gewährleisten. Falls eine Pressestelle vorhanden ist, sollte diese die Information übernehmen und in das Ausbruchsteam einbezogen werden. In diesen Situationen ist die Information und die Einbeziehung des Gesundheitsamtes besonders wichtig. Die Weitergabe von Informationen muss innerhalb des Krankenhauses an die Leitung sowie an Kliniker und Pflegepersonal insbesondere der betroffenen Stationen, aber auch im Krankenhaus insgesamt (evtl. auch an Patienten) erfolgen.

Eine regelmäßige Information der Öffentlichkeit (Presse) ist dann erforderlich, wenn das Geschehen im Krankenhaus durch die Presse bereits mitgeteilt wurde. Sie könnte auch dann notwendig werden, wenn eine Gefährdung der Bevölkerung besteht, z. B. bei dem Verdacht, dass Chargen von Medikamenten oder Blutkonserven, die auch in anderen Kliniken und Praxen benutzt worden sein könnten, die Infektionsquelle sind.

Aktualisierung des Wissensstandes

Vor Beginn einer Ausbruchsuntersuchung ist es sinnvoll, die Meinung von Experten einzuholen und/oder eine Literaturrecherche nach folgenden Stichpunkten durchzuführen:

- Symptome
- Inkubationszeit
- Übertragungswege
- Untersuchungsmöglichkeiten (welche Proben?, wohin?)
- frühere Ausbrüche insbesondere hinsichtlich
 - Risikofaktoren, Risikogruppen
 - bekannter Infektionsquellen

- möglicher Kontrollmaßnahmen

(Standardwerke siehe Literatur im Anhang)

Ein kostenfreier Zugang zu Medline ist über folgende Internet-Adresse möglich:

www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed. Eine Auswahl weiterer Web-Adressen findet sich im Anhang.

Beispiel:

Burkholderia cepacia:

B. cepacia gehören zu den gramnegativen, ubiquitären Nonfermentern, sie können aus Pflanzen, Böden und Wasser isoliert werden.

Medline-Suche: 1966-1/99

- **Suchwörter: „BURKHOLDERIA CEPACIA“ and „SYMPTOMS“ or „INFECTION“:** 192 Artikel
- Symptome: Atemweginfektionen, Sepsis, Harnwegsinfektionen, Peritonitis
- Inkubationszeit: 1 bis 3 Tage, je nach Infektionsdosis und Risikofaktoren der Patienten

- **Suchwörter: „BURKHOLDERIA CEPACIA“ and „TRANSMISSION“:** 66 Artikel
- Übertragungswege: Über „devices“ und Kontaktübertragung von Mensch zu Mensch

- **Suchwörter: „BURKHOLDERIA CEPACIA“ and „ISOLATION“:** 171 Artikel
- Untersuchungsmöglichkeiten: Verwendung von Selektivmedien zur Steigerung der Isolierungsfrequenz
- Ribotyping und PFGE sind die Goldstandard-Typisierungsmethoden für *B.cepacia*
- (Hinweis: PFGE und PCR werden vom NRZ kostenlos durchgeführt)

- **Suchwörter: „BURKHOLDERIA CEPACIA“ and „OUTBREAK“**
- frühere Ausbrüche: 16 Artikel, davon 1 Pseudoausbruch sowie Artikel über mikrobiologische Aspekte der Typisierung
- Risikofaktoren, Risikogruppen: Intensivpatienten, Mukoviszidose-Patienten
- Bekannte Infektionsquellen:
 - Kontaminiertes Beatmungszubehör und Inhalate
 - Wasser: Trinkwasser, destilliertes und deionisiertes Wasser, Lösungen: Chlorhexidin, Kokain, Benzalkoniumchlorid, PVP-Jod, quarternäre Ammoniumlösung
- Mögliche Kontrollmaßnahmen:
 - Kontaktisolierung, Kohortenpflege von Mukoviszidose-Patienten
 - Aseptische Technik beim Umgang mit Lösungen, Vermeidung von Mehrdosenbehältnissen, Überprüfung der Desinfektions- und Sterilisationsmaßnahmen
 - Surveillance, um Cluster zu erkennen und aufzuklären

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über verschiedene Ausbrüche.

Tabelle 2: Ausbrüche verursacht durch *B. cepacia*

(Modifizierte und ergänzte Übersicht nach Wendt 1997)

| Referenz | Ort des Ausbruchs | Anzahl Patienten | Infektionsquelle | Art der Erkennung |
|-----------------------|--|------------------|---|---------------------------------------|
| Conly et al. 1986 | Intensivstation | 29 | Temperaturfühler des Beatmungsgerätes | Kultur |
| Rutala et al. 1988 | Intensivstation | 2 | Wasserreservoir von intraaortalen Ballon-Pumpen | Kultur |
| Herderson et al. 1988 | Intensivstation | 16 | Blut-Gas-Analyse-Gerät | Kultur |
| Wanaying 1989 | Chirurgische Station | 16 | Mehrdosenbehältnisse mit Succinylcholin und Metaraminol | Kultur |
| Panlilio et al. 1992 | Kinderkrankenhaus | 6 | PVP-Jod-Lösung | Kultur |
| Bertelot et al. 1993 | Intensivstation | Nicht genannt | Temperaturfühler des Beatmungsgerätes | Kultur, Typisierung |
| Weems 1993 | Intensivstation | 127 | Temperaturfühler des Beatmungsgerätes | Kultur |
| Takigawa et al. 1993 | Medizinische Abteilung | 36 | Befeuchter-Zubehör | Kultur, Typisierung |
| Pegues et al. 1993 | Onkologische Station | 14 | Heparin aus Mehrdosenbehältnissen | Epidemiologisch + Kultur, Typisierung |
| Hamill et al. 1995 | Intensivstation | 42 | Albuterol zur Inhalation | Epidemiologisch+ Kultur, Typisierung |
| Pegues et al. 1996 | Intensivstation | 40 | Inhalationstherapie | Epidemiologisch |
| Reboli et al. 1996 | Verschiedene Intensivstationen eines Krankenhauses | 44 | Albuterol zur Inhalation | Kultur, Typisierung |
| van Laer et al. 1998 | Kardiologische Station | 8 | Heparin verdünnt mit Dextroselösung | Epidemiologisch + Kultur, Typisierung |

Diagnose sichern

Klinische Proben und Materialien, die möglicherweise mit dem Ausbruch in Verbindung stehen, müssen sofort gesichert und aufbewahrt werden, bis geklärt ist, ob eine gezielte Untersuchung notwendig ist. Dies ist insbesondere wichtig, wenn externe Laboratorien an der Untersuchung von Patientenproben beteiligt sind. Bei bereits durchgeführten Untersuchungen sollten die verwendeten Methoden abgeklärt werden. Proben von Patienten beinhalten Reste von bisher durchgeführten Untersuchungen (Blut, Stuhl, Gewebeproben etc.) sowie bereits vorhandene Isolate von Erregern. Materialien können je nach Art des Ausbruches z. B. Katheter, Lösungen etc. sein.

Bei der Untersuchung von Proben aus einem Ausbruch sollten - wenn vorhanden - Standardmethoden für die Labordiagnostik verwendet werden. Grundsätzlich sollen die Erregerisolate bis zur Speziesebene bestimmt werden.

Notwendigkeit einer Typisierung

Im Rahmen einer Ausbruchsuntersuchung können Typisierungsverfahren von Erregern unterhalb der Speziesebene eine sinnvolle und notwendige Ergänzung sein, wenn sie dazu dienen, die Sicherung der Diagnose (Schritt 3 einer Ausbruchuntersuchung) oder eine eindeutige Falldefinition (Schritt 4) zu ermöglichen. Eine Nutzung in jedem Fall ist unnötig; z.B. kann auf den Einsatz bei extrem seltenen Erregern oder ohnehin absolut eindeutigen Falldefinitionen verzichtet werden.

Es gibt kein 100% ideales Typisierungsverfahren. Unterscheiden sich die Ergebnisse von 2 Isolaten, geht man davon aus, dass keine Übertragung stattgefunden hat. Im anderen Fall, bei identischen, nicht unterscheidbaren Ergebnissen ist eine Übertragung je nach der Wertigkeit des Verfahrens sehr wahrscheinlich bis nahezu beweisend. Diese Schlussfolgerung darf aber nur unter Berücksichtigung der epidemiologischen Daten (Schritt 4 und 5 der Ausbruchuntersuchung) vorgenommen werden. Unter bestimmten Voraussetzungen können nach der Typisierung identische Stämme auftreten, ohne dass eine Übertragung in Frage kommt, z. B. MRSA-Stämme, die epidemisch auftreten, oder *Salmonella Enteritidis*-Stämme bei einem lebensmittelbedingten Ausbruch.

Die theoretische Basis, die der Typisierung von Mikroorganismen zugrunde liegt, besteht darin, dass epidemiologisch verwandte Isolate einer Spezies (=Stamm) durch klonale Expansion von einem einzigen Ausgangsisolat entstanden sind und Charakteristika aufweisen, die sie von epidemiologisch nicht verwandten Isolaten unterscheiden.

Wird im Rahmen einer Ausbruchuntersuchung eine Typisierung durchgeführt, so sollten – sofern vorhanden - zusätzlich zu den Isolaten der Fall-Patienten und Kontrollen auch Isolate der selben Spezies von der unbelebten Umgebung (Flächen, Medizinprodukte, Flüssigkeiten usw.) oder nicht berücksichtigter Patienten oder vom Personal einbezogen werden.

Die wichtigsten Kriterien, an denen ein Typisierungsverfahren zu messen ist, umfassen die Typisierbarkeit, Reproduzierbarkeit und die Diskriminierungsfähigkeit. Die Typisierbarkeit entspricht der Fähigkeit des Systems, eindeutige Ergebnisse für jedes getestete Isolat zu erbringen. Die Reproduzierbarkeit einer Methode verlangt die Wiederholbarkeit eines Typisierungsergebnisses mit gleichen Resultaten. Die Diskriminierungsfähigkeit einer Typisierungsmethode gibt die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit an, mit der zwei aus

einer Spezies-Population zufällig ausgewählte Isolate, die genetisch nicht verwandt sind, auch zwei verschiedenen Stämmen zugeordnet werden (Hunter, 1990). Die Diskriminierungsfähigkeit umfasst also die Fähigkeit des Systems, nicht verwandte Stämme unterscheiden zu können. Ein "Goldstandard", d.h. ein definitives System bzw. eine autorisierte Sammlung von Isolaten, an denen andere Methoden evaluiert werden können, ist derzeit nicht existent, wobei die Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) nach obigen Kriterien zur Zeit am ehesten einer optimalen Typisierungsmethode entspricht (Tenover et al. 1997). Ein ideales System zur Typisierung sollte zusätzlich aber auch rasche Ergebnisse erbringen bei niedrigen Kosten und geringem personellen und technischem Aufwand (Struelens and study group, 1996).

Phänotypische Typisierungsverfahren

Auf allen phänotypischen Methoden lastet der Nachteil, dass sie Reaktionen testen, welche die Erreger aufweisen können, aber nicht müssen. Die Variation der tatsächlichen Ausprägung des untersuchten Merkmals ist oft einfach zu groß und von äußeren Faktoren (z. B. Antibiotikadruck, Entnahmeort) abhängig. Im Gegensatz dazu basieren genotypische Verfahren auf der Analyse genetischer Strukturen, welche unabhängig von äußeren Einflüssen sind.

Die Ergebnisse der in-vitro Antibiotika-Empfindlichkeitstestungen (Resistogramme), die fast immer durchgeführt werden, sind ohne erhebliche Änderungen im Verordnungsregime stabil. Die Diskriminierungsfähigkeit, d. h. die Fähigkeit der Methode, nicht zusammengehörende Isolate auch als solche nachzuweisen, ist für beide Verfahren gering, für erste Falldefinitionen im Rahmen einer Ausbruchssituation aber oft ausreichend.

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika von einigen phänotypischen und genotypischen Methoden, geordnet nach ihrer Wertigkeit. Eine ideale Typisierung kommt mit zwei von einander unabhängigen genotypischen Verfahren zur gleichen Stammzuordnung (Struelens 1996).

**Tabelle 3: Charakteristika einiger phäno- und genotypischer Methoden zur Erregertypisierung
(modifiziert nach Maslow 1996, Tenover et al. 1997)**

| Verfahren | Sichere Ergebnis-Interpretation | Reproduzierbarkeit | Diskriminierungsfähigkeit | Durchführbarkeit im Labor | Kosten |
|-----------|---------------------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|-----------|
| PFGE* | gut (bis sehr gut) | sehr gut | sehr gut | ca. 1 Woche ^{b)} | sehr hoch |

| | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|-------------------|---------------------|--|-------------|
| AP-PCR* | Mittelmäßig | gut ^{a)} | gut | 4-8 Stunden ^{b)} (teilweise Speziallabor) | hoch |
| Plasmid * Fingerprinting | mittelmäßig | gut | variabel bis gut | 2 Tage (Speziallabor) | mittelmäßig |
| Phagen- Typisierung | gering | mittelmäßig | variabel | 1-2 Tage (Speziallabor) | mittelmäßig |
| Sero- Typisierung | gut | gut | variabel | 1-2 Tage | mittelmäßig |
| Resistogramm | sehr gut | gut | gering | 1 Tag ^{b)} | gering |

*: genotypische Verfahren; a): erregerabhängig; b) für alle Erreger

Abkürzungen: siehe Text

Die Ergebnisse der **Serotypisierung**, z. B. durch Polysaccharidstrukturen der Zelloberflächen, stimmen häufig mit den genotypischen Verfahren überein. Geeignete Spezies sind u.a. *L. pneumophila*, *Salmonella spp.* und *Pseudomonas aeruginosa*.

Die **Phagentypisierung** ist ein recht altes Verfahren und häufig zur Differenzierung verschiedener *S. aureus*-Isolate und zur Aufklärung von Ausbrüchen eingesetzt worden. Aufgrund der zu prüfenden Wachstumshemmung durch verschiedene Bakteriophagen (kleine Viren) erfolgt die Typisierung. Es kann eine große Zahl von Isolaten in kurzer Zeit typisiert werden. Das Verfahren hat den Nachteil, dass relativ viele Isolate, u.a. MRSA, mit den international standardisierten Bakteriophagen nicht typisierbar sind und die Fähigkeit zur Diskriminierung variabel ist. Die Phagentypisierung kann nur von Speziallaboren mit einer sehr Personal und Zeit aufwendigen Vorhaltung der Bakteriophagenstämme durchgeführt werden. Dieses rein phänotypische Verfahren wird zur Typisierung von *S. aureus* Isolaten im Staphylokokken-Referenzlabor des RKI noch angewendet, zusätzlich werden ausgewählte Isolate mit dem gleichen Lysisbild und Isolate mit unterschiedlichen Lysisbildern mittels PFGE nachtypisiert.

Grundsätzlich können heute die genotypischen Typisierungsverfahren als Methode der Wahl gelten.

Genotypische Typisierungsverfahren

Obwohl ein genotypisches Verfahren, ist die **Plasmidanalyse** kein stabiles Verfahren. Die Erreger können Plasmide (extrachromosomale DNA) verlieren oder hinzu bekommen. Es ist eines der ersten für epidemiologische Untersuchungen eingesetzten Verfahren, das die in fast allen Erregern vorkommenden Plasmide nach Lysis der Zelle per Gel-Elektrophorese der Anzahl und Größe nach darstellt.

Die **arbitrarily primed PCR (AP-PCR)** oder **random amplification of polymorphic DNA-PCR (RAPD-PCR)** hat wegen der schwierigen Standardisierung noch nicht die gleiche hohe Reproduzierbarkeit und Fähigkeit zur Diskriminierung wie die Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE), ist dafür aber unter optimalen Bedingungen innerhalb von Stunden durchführbar. Diese Methode basiert auf der Vervielfältigungstechnik der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Ein bestimmter genau bekannter DNA-Abschnitt, der durch ein sogenanntes Primerpaar erkannt wird, das Anfang und Ende dieses Abschnittes markiert, wird in kurzer Zeit so oft kopiert, dass er leicht nachweisbar ist. Die AP-PCR ist durch sog. "Zufallsprimer" so gestaltet, dass keine bestimmten DNA-Abschnitte vervielfältigt oder amplifiziert werden, sondern die vervielfältigten DNA-Abschnitte von den Bindungsstellen auf der gesamten DNA-Sequenz abhängen. Identische Stämme mit gleicher DNA-Sequenz ergeben auch identische Bandenmuster. Eine Weiterentwicklung ist das RAPD-ALFA Fingerprinting (Automated Laserfluorescence Analysis), das im Nationalen Referenzzentrum für Krankenhaushygiene zur Verfügung steht. Die digitale Erfassung der Fragmentmuster und die Automatisierung des Prozessablaufs ermöglichen eine bessere Standardisierung und schnellere Auswertung der Typisierungsergebnisse. Für einige Erreger wurde die Methode bereits eingesetzt, sie ist aber nicht in jedem Fall endgültig evaluiert: *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *A. baumannii/calcoaceticus complex*, *Legionella spp.*, *S. marcescens*, *K. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *M. catarrhalis* und weitere Enterobacteriaceen.

Die **Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE)** basiert auf der vollständigen Isolierung der DNA nach der Zellauflösung und der Auftrennung in große Fragmente durch sog. selten schneidende Enzyme. Durch eine spezielle Konstruktion der Elektrophorese-Kammer mit einem ständig wechselndem elektrischen Feld können diese großen Fragmente dargestellt werden. Die PFGE hat eine sehr hohe Reproduzierbarkeit und Fähigkeit zur Diskriminierung. Letztere entspricht der Sensitivität, mit der klonal verwandte von nicht verwandten Isolaten unterschieden werden. Die Methode hat aber den Nachteil, dass sie sehr zeitintensiv ist. Im günstigsten Fall dauert die Bestimmung ca. eine Woche, ein Zeitrahmen, der zu lang ist, wenn Isolierungsmaßnahmen von diesen Ergebnissen unmittelbar abhängen. Ein Beispiel für eine PFGE-Untersuchung im Rahmen eines Ausbruches zeigt Abbildung 1.

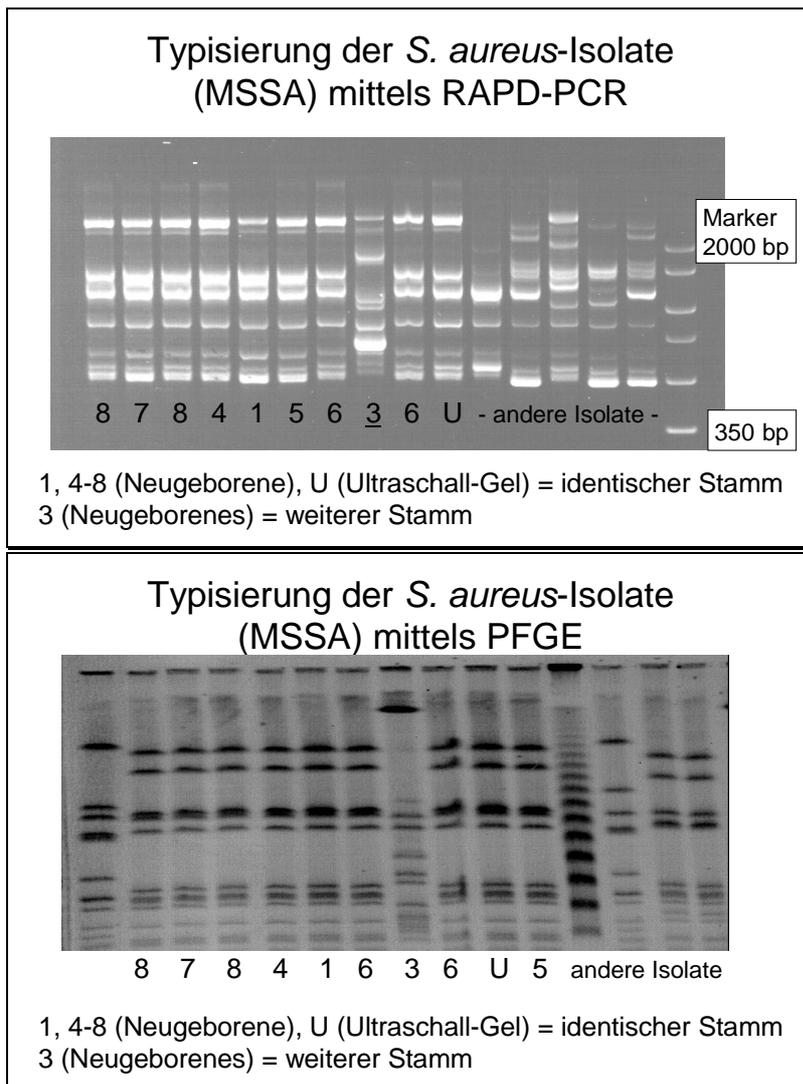


Abbildung 1: RAPD-PCR- und Pulsfeld-Gelelektrophorese-Muster von MSSA-Isolaten aus einem Ausbruch von Pyodermien auf einer Neugeborenen-Station (Weist 2000)

Bei größeren Ausbrüchen muss nicht jeder Fall zur epidemiologischen Abklärung im Labor bestätigt werden (dies ist natürlich erforderlich, wenn die Diagnose für die individuelle Therapie nötig ist). Die Nationalen Referenzzentren führen Untersuchungen im Rahmen von Ausbrüchen kostenlos durch.

Line - List

Um einen Überblick zu gewinnen, sollten Informationen über die initial betroffenen Personen eingeholt werden. Dies kann durch Befragung der Patienten (wenn möglich) und/oder durch die Befragung aller Personen, die mit den Erkrankten direkt oder indirekt zu tun hatten (Pflegerpersonal, Ärzte, Laborpersonal, Reinigungspersonal, Diätassistentin, Krankengymnastin, Seelsorger, Psychologe, etc.), erfolgen. Die Sichtung von Krankenakten

ergänzt die Informationserfassung. Für jeden der initial betroffenen Patienten sollten die relevanten Informationen in einer Zeile aufgelistet werden. Das primäre Ziel einer solchen Auflistung (Line -List) ist es, Gemeinsamkeiten zwischen den betroffenen Patienten zu erkennen, um beschreiben zu können, in welchem Zeitraum der Ausbruch stattgefunden hat (oder noch stattfindet), welche Patientengruppe betroffen war / ist und welche Räume des Krankenhauses mit einbezogen waren / sind. Die gesammelten Informationen sollten ausreichen, eine erste, vorläufige Falldefinition für diesen Ausbruch zu erstellen. Ein Beispiel für eine Auflistung zeigen Tabelle 4 und 4a.

Beispiel für ein Line - List

Tabelle 4: Line-List für einen Ausbruch chirurgischer Wundinfektionen durch A-Streptokokken (Anfang einer Tabelle nach Beck-Sague 1997)

| Fall | Alter | Geschlecht | Station | OP-Art | OP-Tag | OP-Saal | Antibiotika-Prophylaxe | OP-Dauer (min) | Wund-drainage | Postoperatives Fieber (h nach OP) | Datum der Wund-infektion | Kultur | |
|------|-------|------------|---------|--|--------|---------|------------------------|----------------|---------------|-----------------------------------|--------------------------|-------------------|------------|
| | | | | | | | | | | | | Datum | Ort |
| 1 | 46 | W | 5NW | Hysterektomie, Bilaterale Salpingo-Oophorektomie | 23.4. | A | nein | 100 | Nein | 17 | 29.4. | 30.4. | Wunde |
| 2 | 77 | M | 3C | Cholecystektomie, Choledocholithotomie | 2.5. | F | nein | 150 | Ja | 32 | 4.5. | 6.5. | Wunde |
| 3 | 47 | M | 5SW | Laminektomie | 6.5. | C | nein | 120 | Ja | 24 | 9.5. | 9.5., 8.5., 10.5. | Wunde Blut |
| 4 | 55 | W | 3C | Lappenresektion, pleurales Stripping | 8.5. | D | nein | 120 | Ja | 17 | 12.5. | 16.5. | Wunde |

Tabelle 4a: Line - List für einen Ausbruch chirurgischer Wundinfektionen durch A-Streptokokken (Fortsetzung nach Beck-Sague 1997)

| Fall | OP-Saal | Chirurg | Chirurgischer Assistent | Anästhesist | OP-Schwester | Springer |
|------|---------|---------|-------------------------|-------------|--------------|----------|
| 1 | A | E,K | - | E | E,F | F,G,I,K |
| 2 | F | F | B | C | D | I,J |
| 3 | G | B,L | - | A | F | I,L |
| 4 | D | A | A | A | B,Cc | D,I |

Falldefinition

Die Falldefinition ist ein Instrument zur Einordnung von Fällen, die zu dem untersuchten Ausbruch gehören. Zu Beginn einer Ausbruchsuntersuchung ist es meist zweckmäßig, eine weitgefaste Falldefinition zu wählen, d. h. eine Falldefinition mit hoher Sensitivität, um möglichst alle Fälle zu erfassen. Je mehr Informationen im Lauf der Untersuchung zusammengetragen werden, desto genauer kann die Falldefinition gefasst werden (Erhöhung der Spezifität). Eine Falldefinition soll als Kriterien charakteristische klinische Symptome oder Labor- oder andere Untersuchungsbefunde oder beides beinhalten, sowie Angaben zum Zeitraum, der erfasst werden soll, zu dem Ort oder den Orten, an denen sich die Fälle aufgehalten haben und zum betroffenen Personenkreis enthalten. Je nach Situation kann es erforderlich sein, in gesicherte, wahrscheinliche oder Verdachtsfälle zu unterscheiden.

Beispiel:

In einer neonatologischen Universitätsklinik fiel im April ein ungewöhnliches Auftreten von Pyodermien bei drei Neugeborenen auf (Weist 2000). Vier Tage später waren weitere Kinder betroffen. Bei diesen Kindern wurden aus Bläschen in der Haut, aus Abszessen, vornehmlich aus dem Bereich am Kopf sowie den Extremitäten und in einem Fall auch aus einem Augenabstrich Oxacillin-sensible *S. aureus* isoliert. Die Symptome begannen frühestens am 5. Lebenstag. Die Erreger wurden mittels PFGE und AP-PCR genotypisiert. Um alle Fälle zu ermitteln, wurden 2 verschiedene Falldefinitionen gewählt:

A) Gesicherte Fälle:

Neugeborene der neonatologischen Klinik, bei denen im Zeitraum vom 25.04. bis zum 01.05. *S. aureus* mit dem identischen Genotyp (*S. aureus*-Stamm) nachgewiesen wurde. 6 Kinder erfüllten diese Falldefinition.

B) Wahrscheinliche Fälle:

Neugeborene der neonatologischen Klinik, bei denen im Zeitraum vom 25.04. bis zum 01.05. *S. aureus*-Pyodermien auftraten. 10 Kinder erfüllten diese Falldefinition.

Fallsuche

Auf der Grundlage der bisher gewonnen Daten und mit Hilfe der Falldefinition werden weitere Fälle ermittelt. Insbesondere bei Infektionen mit langen Inkubationszeiten sollten unter Umständen auch bereits entlassene Patienten einbezogen werden, da sonst das Ausmaß des Ausbruchs unterschätzt wird. Ergeben sich aus diesen Informationen Hinweise auf mögliche Fälle in anderen Krankenhäusern oder Einrichtungen, sollte auch in anderen Kliniken, Pflegeheimen, Laboratorien etc. nach weiteren Fällen gesucht werden.

Alle Daten sollten mit einem standardisierten Erfassungsbogen gesammelt werden, damit sichergestellt ist, dass die Daten einheitlich erfasst werden, keine wichtigen Informationen bei einigen Patienten vergessen werden und damit Kranken-, Labor- und sonstige Akten nicht mehrmals durchgesehen werden müssen.

Die zu sammelnden Informationen umfassen demographische Daten (Identifikation des Falles, Geburtsdatum, Geschlecht), klinische Symptomatik (Art, Beginn, Ende, Ausprägung, betroffene Körperbereiche), das Datum der Krankenhausaufnahme, evtl. auch der Krankenhausentlassung, der Station (bei mehreren Stationen: Daten des Aufenthaltes auf jeder Station), relevante Laborbefunde (Datum der Entnahme, Art der Proben, untersuchendes Labor, evtl. angewandte Methode, Ergebnis), Grundkrankheiten des Patienten.

Bei chirurgischen Wundinfektionen sollten Informationen über den prä-, intra- und postoperativen Verlauf der Patienten gesammelt werden, ob ein Aufenthalt auf einer Intensivstation vorausging, die Art des med. Eingriffs/Verfahrens (ggf. Datum, Ort, Zeit, wer hat den Eingriff durchgeführt) und welche Expositionen mit dem Eingriff verbunden waren, einschließlich der Art, Menge und Dauer von antibiotischer Prophylaxe oder Therapie.

Im Falle einer Sepsis sollten z. B. die Art der Katheter, die Liegedauer (mit Beginn und Ende) und die Art der über diese Katheter infundierten Flüssigkeiten erfasst werden.

Mit den gesammelten Information sollte es möglich sein, den Ausbruch hinsichtlich der Art der zugrundeliegenden Infektion, der Zeit, der betroffenen Patientengruppe und der betroffenen Räume zu charakterisieren.

Daten ordnen

Die Ordnung der gesammelten Informationen nach den Kriterien Zeit, Ort und der betroffenen Patientengruppe stellt den Abschluss der deskriptiven Untersuchung dar und soll den Ausbruch hinreichend beschreiben, um eine Hypothese zur Ursache des Geschehens entwickeln zu können, die im analytischen Teil der Ausbruchsuntersuchung überprüft werden kann.

Zeit (Epidemie-Kurve)

Die Epidemie-Kurve bildet die Zahl der Fälle je Zeiteinheit (evtl. Datum und Uhrzeit) des Symptombeginns ab. Die Zeiteinheit sollte 1/3 bis 1/4 der geschätzten Inkubationszeit

betragen. In manchen Fällen kann auch die Darstellung mit verschiedenen Zeitintervallen angebracht sein. Anhand der Kurve kann man Informationen über die Art der Übertragung gewinnen. Zudem soll auf der Kurve ein ausreichend langer Zeitraum vor Beginn des Ausbruches dargestellt werden.

Ein abrupter Anstieg der Fälle innerhalb einer kurzen Zeit spricht für eine einmalige Exposition gegenüber einer Punktquelle (Abbildung 2a).

Beispiel:

Innerhalb von 3 Tagen entwickelten acht Patienten einer kardiologischen Station Septikämien mit *B.cepacia*. Bei der Untersuchung stellte sich heraus, dass unter den 42 Patienten alle diejenigen erkrankt waren, die Heparin-Injektionen erhalten hatten, aber niemand aus der Gruppe ohne Heparin-Gaben ($p < 0,001$). Heparin wurde mit Dextrose-Lösung verdünnt, die aus einem Beutel entnommen wurde. Bei der Untersuchung dieses Dextrosebeutels konnte der genotypisch identische *B. cepacia*-Stamm gefunden werden, der auch aus den Blutkulturen der Patienten isoliert wurde (van Laer 1998).

Beispiel:

Im Oktober 1995 erkrankten in einem Lehrkrankenhaus 7 Patienten an Malaria tropica. Beim Index-Patient war am 27.9. Fieber aufgetreten, am 5.10. wurde bei ihm ein CT durchgeführt. In der Periode vom 16.10. bis 21.10. erkrankten weitere 6 Patienten an Malaria tropica, danach kam es zu keinen weiteren Fällen. Es wurde eine umfangreiche Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Unter den 10 Patienten, die nach dem Indexpatienten ein CT erhielten, erkrankten alle sechs, die Kontrastmittel erhalten hatten, dagegen niemand aus der Gruppe ohne Kontrastmittelinjektion ($p = 0,005$). Deshalb ist anzunehmen, dass dieser Ausbruch durch eine Kontamination des Kontrastmittels und eines wiederverwendeten Verbindungsschlauches zustande gekommen ist (Chen 1999).

Gibt es einen plötzlichen Anstieg und bleibt die Zahl der Fälle im Verlauf hoch, spricht dies für eine fortbestehende Punktquelle.

Beispiel für Punktquelle

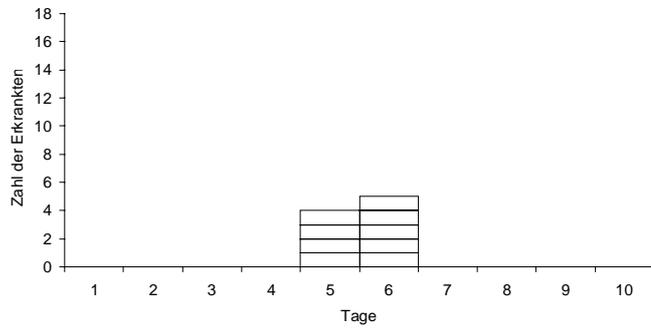


Abbildung 2a
(nach Jarvis, 1998)

Beispiel für Mensch zu Mensch-Übertragung

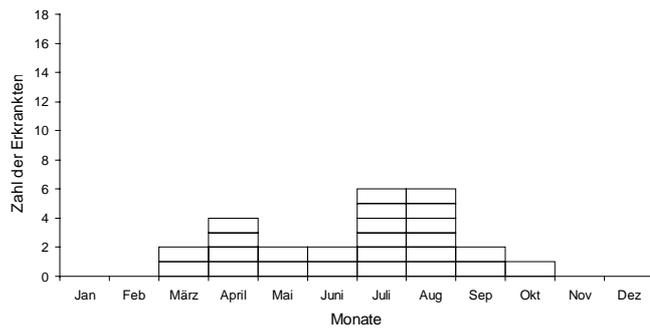


Abbildung 2b
(nach Jarvis, 1998)

Beispiel für gemeinsame Quelle mit anschließender Mensch zu Mensch-Übertragung

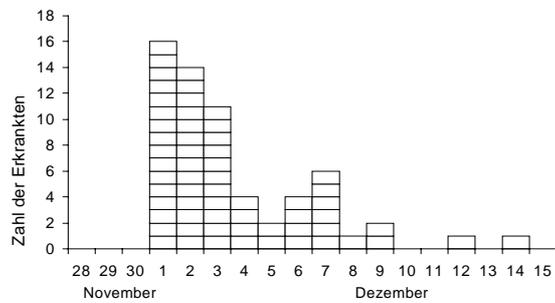


Abbildung 2c
(nach Jarvis, 1998)

Beispiel:

Von August 1988 bis Oktober 1989 entwickelten 15 Patienten eines Krankenhauses sternale *C.albicans*- Wundinfektionen nach Herzchirurgie. Durch eine Fall-Kontroll-Studie wurde gefunden, dass die Fall-Patienten sehr lange dauernde (>165 min.) Operationen hatten (OR 5,0 (CI₉₅ 1,5-16,3) und dass bei ihren OPs signifikant häufiger eine bestimmte OP-Schwester A eingeteilt war (OR ∞ (CI₉₅2,5- ∞). Diese Schwester hatte eine Anamnese von rekurrenden vaginalen Infektionen, die mit topischen antifungalen Salben behandelt wurden. Bei der Untersuchung verschiedener Abstriche von dieser Schwester konnte *C.albicans* nicht nachgewiesen werden. Nachdem die Schwester freiwillig in einen anderen Bereich gewechselt war, traten keine weiteren Infektionen mehr auf (Pertowski 1995).

Zeigt die Kurve, dass Patienten über einen längeren Zeitraum, eventuell auch mit Unterbrechungen betroffen waren, ist dies ein Hinweis auf eine Mensch zu Mensch-Übertragung (Abb. 2b).

Beispiel:

Auf der Verbrennungsstation eines Krankenhauses traten zwischen März und Juni 1993 insgesamt 10 MRSA-Fälle auf. Alle Isolate hatten identische Antibiogramme und chromosomale DNA-Muster. Nach den ersten vier Fällen im März betonte das Hygienepersonal die Notwendigkeit der Händedesinfektion nach jedem Patienten, und alle infizierten oder kolonisierten Patienten wurden isoliert bzw. - sofern möglich – auf andere Stationen verlegt. Trotz dieser Maßnahmen traten im Juni weitere 6 Fälle auf. Deshalb wurden Nasen-Abstriche von 56 Angehörigen des medizinischen Personals untersucht, drei von ihnen hatten den epidemischen MRSA-Stamm. Einer von ihnen hatte 6 betroffene Patienten gepflegt, ein anderer 5 betroffene Patienten. Nach Behandlung der Carrier mit Mupirocin traten keine weiteren Fälle mehr auf (Meier 1996).

Manchmal sind auch mehrere Arten der Übertragung erkennbar, z. B. bei lebensmittelbedingten Infektionen, bei denen zuerst das Bild eines durch eine Punktquelle verursachten Ausbruches erscheint, gefolgt von einer Mensch zu Mensch-Übertragung (Abb. 2c).

Beispiel:

Elf Neugeborene einer Neugeborenen-Intensivstation erkrankten im September 1982 an Hepatitis A nachdem sie alle Blut von einem Spender erhalten hatten, der sich zum Zeitpunkt des Spendens in der Inkubationsphase einer Hepatitis A befand. Im November erkrankten drei Schwestern dieser Station. In der Folgezeit, bis zum März 1983, erkrankten sukzessive weitere 41 Personen an Hepatitis A, vor allem Familienangehörige, Patienten und medizinisches Personal (Noble 1984).

Aus der Kurve kann der Beginn des Ausbruches, eventuell auch das Ende abgelesen werden. Patienten, die außerhalb der Mehrheit der Fälle entweder vor dem Beginn oder nach dem Ende des eigentlichen Ausbruchs liegen (sogenannte Outlier), können wertvollen Aufschluss über die mögliche Ursache geben und sollten sehr sorgfältig abgeklärt werden.

Räumliche Beurteilung (Ort)

Die Bedeutung der Ortsbesichtigung für die Untersuchung wurde bereits erwähnt. Darüber hinaus sollte man sich einen Überblick verschaffen, ob eine örtliche Häufung der von dem Ausbruch betroffenen Patienten erkennbar ist. Dies kann z. B. durch eine Aufzeichnung der betroffenen Patienten nach Stationen oder innerhalb der einzelnen Station nach Zimmern, oder sogar innerhalb eines Zimmers nach Bett sinnvoll sein. Im letzteren Fall kann eine Aufzeichnung nach den Aufnahme- und/oder Entlassungsdaten der einzelnen Patienten in den einzelnen Betten manchmal ebenfalls wertvolle Hinweise auf die mögliche Ursache in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Infektion geben. So könnte z. B. eine Überlappung der Aufenthaltszeiten auf eine Mensch zu Mensch-Übertragung schließen lassen. Liegen die betroffenen Patienten hingegen in verschiedenen Zimmern oder auf verschiedenen Stationen, muss man nach gemeinsamen Expositionen suchen (Speisen, Medikamente, Lösungen, Geräte, medizinische Untersuchungsverfahren, bestimmte Räume, in denen die Untersuchungen durchgeführt worden sind, etc.). Wenn es sich um postoperative Infektionen handelt, stellt sich die Frage, ob alle Patienten in einem OP behandelt wurden (eventuell von den gleichen Personen).

Personen

Hier geht es darum, die von dem Ausbruch betroffene Personengruppe weiter einzugrenzen, um dadurch Hinweise auf die mögliche Ursache zu gewinnen. Es gilt hier, sowohl Risikofaktoren zu ermitteln, die zum Patienten gehören (Alter, Geschlecht, Grundkrankheiten, etc.), als auch solche, die außerhalb des Patienten liegen (Erhalt von bestimmten Medikationen, Lösungen; Aufenthalt in bestimmten Räumen; Behandlung durch bestimmte Personen; Exposition gegenüber medizinischen Verfahren, die die Empfänglichkeit der Patienten gegenüber Infektionen veränderte, z. B. antibiotische Behandlung; Exposition gegenüber invasiven Verfahren, wie zentralvenöse Katheter, Blasen Katheter, maschinelle Beatmung, etc.).

Hat z. B. die räumliche Darstellung ergeben, dass die Patienten eines OP besonders betroffen sind, so sollte man nach weiteren Charakteristika suchen, d.h. sind wirklich alle in diesem OP behandelten Patienten betroffen oder nur diejenigen, die eine bestimmte Operation hatten. Sind alle Patienten einer Neonatal-Intensivstation betroffen oder nur die mit einem Gewicht unter 1500 g? Sind alle Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen betroffen oder nur die mit einer verlängerten Neutropenie? Alle Charakteristika der vom Ausbruch betroffenen Patienten sollten auf diese Weise bewertet

werden, um die betroffene Personengruppe einzugrenzen und mögliche Gemeinsamkeiten, die Hinweise auf die Ausbruchsursache geben, entdecken zu können.

Sofortige Kontrollmaßnahmen

Gibt es zur Ursache des Ausbruchs bereits einen konkreten Verdacht und das Geschehen dauert noch an, müssen bereits vorläufige Empfehlungen ausgesprochen werden, bevor weitere Studien beendet sind. Empfehlungen zur Prävention von sekundärer Ausbreitung müssen ebenfalls sobald als möglich gegeben werden. Die Maßnahmen sollten so gezielt wie möglich nach dem jeweiligen Kenntnisstand getroffen werden. Ergeben sich im Verlauf der Untersuchungen neue Erkenntnisse, müssen auch die bereits getroffenen Kontrollmaßnahmen reevaluiert und gegebenenfalls modifiziert werden.

Neben allgemeinen sofortigen Kontrollmaßnahmen wie Hinweisen auf die hygienische Händedesinfektion, weiteren Distanzierungsmaßnahmen und Information des Personals unterscheiden sich die sofortigen Kontrollmaßnahmen selbstverständlich entsprechend den vorliegenden Symptomen der Patienten bzw. den Informationen über die vermutlichen Erreger. Tabelle 5 zeigt sofortige Kontrollmaßnahmen für einige Beispiele. Unter bestimmten Umständen muss sogar die Schließung einer Station oder eines OPs in Erwägung gezogen werden.

Tabelle 5: Beispiele für sofortige Kontrollmaßnahmen bei Ausbruchsverdacht

| Symptome/ Information über den Erreger | Zu erwägende sofortige Kontrollmaßnahmen |
|--|---|
| Diarrhoe/Erbrechen | <ul style="list-style-type: none"> • Stop von Neuaufnahmen, • Besucherverbot • Arbeitsverbot für betroffenes Personal • Händedesinfektion nach jedem Patientenkontakt • Tragen von Handschuhen und Extra-Kitteln bei allen Pflegemaßnahmen • Patientenbewegungen in andere Abteilungen (z. B. Physiotherapie) weitestgehend begrenzen • Speziell zugeordnetes Reinigungs- und Versorgungspersonal • Gründliche Flächendesinfektion mit adäquaten Desinfektionsmitteln |
| MRSA | <ul style="list-style-type: none"> • Händedesinfektion nach jedem Patientenkontakt • Tragen von Handschuhen und Extra-Kitteln bei allen Pflegemaßnahmen • Möglichst Einzelzimmer-Unterbringung oder Kohortenpflege • Möglichst Zuordnung von speziellem Personal für betroffene Patienten • Dekolonisierung • Bei Verlegung des Patienten: Information der Zieleinrichtung (andere Station, anderes Krankenhaus) • Personal-Screening (eher als gezielte Maßnahme, nachdem sich epidemiologische Hinweise ergeben haben) |

III. Analytische Untersuchung

Ziel

Die deskriptive Untersuchung kann eine Beschreibung des Ausbruches hinsichtlich des zeitlichen Verlaufes, der betroffenen Räumlichkeiten/Orte und der betroffenen Personen geben. Bezüglich der möglichen Risikofaktoren kann diese beschreibende Untersuchung lediglich Hinweise liefern (Hypothesen), jedoch keine Zusammenhänge belegen. Nur in Einzelfällen (z. B. wenn genotypisch identische Erreger in Infusionslösungen und bei Patienten nachgewiesen wurden) kann man damit den Ausbruch als weitgehend aufgeklärt betrachten.

Um Zusammenhänge zwischen bestimmten Risikofaktoren und der untersuchten Erkrankung oder Infektion herstellen zu können, bedarf es einer analytischen epidemiologischen Studie. Dafür stehen zwei Studiendesigns zur Verfügung: Kohortenstudien, bei denen die Teilnehmer auf der Basis der Exposition zugeordnet werden, oder Fall-Kontroll-Studien, bei denen die Teilnehmer auf der Basis der Erkrankung eingeteilt werden.

Die Analyse eines Ausbruchs mit einer analytischen epidemiologischen Studie sollte erwogen werden, wenn ein Zusammenhang zwischen einem oder mehreren vermuteten Risikofaktoren und der Erkrankung hergestellt werden soll, weil eine oder mehrere der folgenden Situationen zutreffen:

- Durch die auf der bisherigen Untersuchung basierenden Kontrollmaßnahmen konnte der Ausbruch nicht gestoppt werden.
- Der Ausbruch ist ungewöhnlich, komplex und mit einer beträchtlichen Morbidität oder sogar Mortalität verbunden.
- Das Geschehen hat eine hohe Public-Health-Relevanz.

Die Durchführung einer analytischen Studie kann Ansatzpunkte für eine gezielte Prävention aufzeigen und möglicherweise sogar den Kenntnisstand erweitern, da sich entweder neue Erreger oder aber neue Vehikel für bereits bekannte Erreger ermitteln lassen.

Vorbereitung

Vor der Planung einer solchen Studie sollte geklärt werden, ob ausreichend Personal (aus den Bereichen Hygiene, Labor, EDV/Statistik) mit entsprechender Erfahrung und Zeit für die Durchführung zur Verfügung steht, damit die Untersuchung rasch erfolgen kann. Die umfassende Aufarbeitung eines Ausbruches bedeutet eine vertiefte Erhebung möglicher Risikofaktoren, eine, manchmal auch mehrere analytische epidemiologische Studien (Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien), die Erstellung von Fragebögen, Datenerhebung mittels Interviews und aus Krankenakten sowie die Anwendung komplexer statistischer Analysen (einschließlich multibler Regressions-Analysen zur Kontrolle von potentiellen Störgrößen [Confoundern]). In Abhängigkeit von den Ergebnissen der epidemiologischen Studien müssen unter Umständen gezielte Laboruntersuchungen bei Patienten und/oder Personal und/oder die Rückverfolgung von in den Ausbruch implizierten Geräten oder Lösungen erfolgen. Anhand der Ergebnisse lassen sich Kontrollmaßnahmen gezielt implementieren und sollten mit einem Surveillance-Programm auch evaluiert werden.

Da eine solche komplexe Untersuchung Erfahrung in der Durchführung dieser Studien erfordert, ist Unterstützung durch erfahrenes Personal solange notwendig, bis vor Ort genügend eigene Expertise vorhanden ist.

Hypothese formulieren

Um eine Hypothese zur Ursache des Ausbruches formulieren zu können, sollten alle in der deskriptiven Untersuchung gesammelten Daten noch einmal gesichtet und als Fragen oder Feststellungen formuliert werden, die in der analytischen Studie zu klären sind. Zu diesem Zeitpunkt sollte auch geprüft werden, ob die deskriptive Untersuchung alle möglichen Quellen für zum Ausbruch gehörende Fälle erfasst hat oder ob durch die Art der Fallsuche mögliche systematische Fehler induziert worden sind, die die Interpretation der Ergebnisse erschweren. Auch die Falldefinition bedarf möglicherweise einer Modifikation (genauere Charakterisierung von Zeitraum, Räumlichkeiten und der betroffenen Personengruppe als bei deskriptiver Untersuchung).

Hypothese testen

Das Ziel dieses Arbeitsschrittes ist es, das Vehikel und wenn möglich die Quelle des Ausbruchs zu bestimmen und Risikofaktoren für die Übertragung zu ermitteln. Für die Hypothesentestung stehen zwei Studiendesigns zur Verfügung, die Kohortenstudie oder die Fall-Kontroll-Studie. Bei Kohortenstudien werden die Teilnehmer auf der Basis der Exposition ausgewählt. Die Fragestellung lautet hier: Haben die Exponierten ein höheres Risiko zu erkranken als die Nicht-Exponierten. Bei Fall-Kontroll-Studien werden die Teilnehmer auf der Basis der Erkrankung ausgewählt. Die Fragestellung lautet hier: Haben die Erkrankten („Fälle“) häufiger eine bestimmte Exposition als die Nicht-Erkrankten („Kontrollen“)?

Welches Studiendesign gewählt wird, muss immer in der jeweiligen Situation entschieden werden.

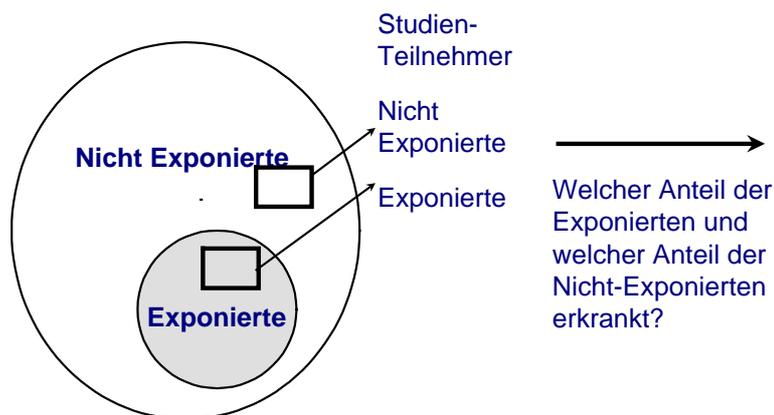
Kohortenstudie

Die Teilnehmer für eine Kohortenstudie werden auf der **Basis der Exposition** zugeordnet. Es werden zum Beispiel alle Patienten einer Station oder von bestimmten Stationen eingeteilt, ob sie eine bestimmte Exposition hatten oder nicht und ob sie erkrankt sind oder nicht.

Vielfach wird angenommen, eine Kohortenstudie sei prinzipiell prospektiv, da von der Exposition ausgegangen wird, und dann die Erkrankung betrachtet wird. Der Begriff

prospektiv oder retrospektiv bezieht sich aber nicht auf den zeitlichen Ablauf von Exposition und Erkrankung als vielmehr darauf, ob die Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits aufgetreten ist, oder nicht. Bei prospektiven Kohortenstudien ist zu diesem Zeitpunkt lediglich die Exposition der Teilnehmer bekannt, nicht aber, wer die Erkrankung bekommt. Retrospektive Kohortenstudien können dann durchgeführt werden, wenn zum Zeitpunkt der Untersuchung Exposition und Erkrankung (oder Nicht-Erkrankung) bereits aufgetreten sind. Um retrospektive Kohortenstudien durchführen zu können, muss eine gute Dokumentation hinsichtlich möglicher Expositionen und der Erkrankungen vorliegen. Retrospektive Kohortenstudien werden z. B. bei lebensmittelbedingten Ausbrüchen oder bei Arbeitsplatzexpositionen eingesetzt. Fall-Kontroll-Studien hingegen sind immer retrospektiv, da hier sowohl Exposition als auch Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung immer schon aufgetreten sind.

Kohortenstudie



Die Ergebnisse einer Kohortenstudie werden zunächst in Form einer Vier-Felder-Tafel dargestellt.

| | | Erkrankt | Nicht erkrankt |
|------------|------|----------|----------------|
| Exposition | ja | a | b |
| | nein | c | d |

- a= Exponierte, die erkrankt sind
- b= Exponierte, die nicht erkrankt sind
- c= Nicht-Exponierte, die erkrankt sind
- d= Nicht-Exponierte, die nicht erkrankt sind

Das epidemiologische Maß, das die Stärke der Assoziation zwischen Erkrankungsfällen und bestimmten Risikofaktoren ausdrückt, ist in einer Kohortenstudie das Relative Risiko (RR).

Das RR wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{Relatives Risiko} = \frac{\text{Erkrankungsrate bei den Exponierten}}{\text{Erkrankungsrate bei den Nicht-Exponierten}}$$

$$= \frac{a/a+b}{c/c+d}$$

Als Erkrankungsrate (attack rate, AR) wird der Anteil der nach Falldefinition erkrankten Personen in der jeweiligen (Teil-)Population definiert. Die Angabe erfolgt in Prozent. Das relative Erkrankungsrisiko (relative risk, RR) ist die Erkrankungsrate unter Personen mit der jeweils untersuchten Eigenschaft, Verhaltensweise oder Exposition, dividiert durch die Erkrankungsrate unter Personen ohne dieses Merkmal. Wenn also RR = 1 ist, gibt es keinen Unterschied in den Erkrankungsraten zwischen Personen mit und ohne das untersuchte Merkmal. Daraus wird geschlossen, dass dieses Merkmal keinen Einfluss auf die Erkrankungsrate hat. Wenn RR größer als 1 ist, erfüllt unter den Personen mit dem untersuchten Merkmal ein größerer Prozentsatz die Falldefinition als unter den Personen ohne dieses Merkmal. RR = 3 bedeutet zum Beispiel, dass die Personen mit dem untersuchten Merkmal ein dreimal höheres Risiko hatten, die Falldefinition zu erfüllen, als Personen ohne dieses Merkmal. Dieser beobachtete Unterschied im Risiko kann auf einer tatsächlichen Beziehung zum untersuchten Merkmal beruhen oder auch zufällig sein.

Um beurteilen zu können, ob diese Werte einen tatsächlich vorhandenen statistischen Zusammenhang zeigen oder nur zufällig von 1 (= kein Unterschied) abweichen, werden üblicherweise zwei Kriterien verwendet. Es sind dies:

- *Ein Signifikanztest*, ob sich das Relative Risiko oder die Odds Ratio statistisch signifikant von 1 unterscheidet und
- das *Konfidenz-Intervall* für den Schätzer des Relativen Risikos oder der Odds Ratio.

Beide Kriterien hängen eng miteinander zusammen.

Als Signifikanztest, z. B. Chi²-Test, wird eine mathematische Formel benutzt (oft das Quadrat des Quotienten aus dem Logarithmus des Relativen Risikos und seinem Standardfehler), dessen Ergebnis zeigt, ob ein bestimmtes Signifikanzniveau überschritten wird. Das verwendete Signifikanzniveau gibt die Wahrscheinlichkeit des sogenannten Fehlers der 1. Art an. Das ist der Fehler, den man begeht, wenn man davon ausgeht, ein errechnetes relatives Risiko oder eine Odds Ratio einer Studie zeigen einen wirklichen Unterschied, obwohl in Wirklichkeit der in der Untersuchung gefundene Unterschied nur zufällig war. Als Signifikanzniveau wird in wissenschaftlichen Studien üblicherweise ein Wert von $p \leq 0,05$ (=5%) gewählt. Ist dies der Fall, so nennt man den errechneten Unterschied statistisch signifikant. Mit anderen Worten, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\leq 5\%$ besteht der Unterschied wirklich.

Das Konfidenz-Intervall für das Relative Risiko oder die Odds Ratio ist ein durch eine statistische Formel geschätzter Wertebereich, in dem mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit (meist 95%) der wahre oder wirkliche Wert des Relativen Risikos in der untersuchten Population, z.B. die infizierten Patienten während eines Ausbruchs in einem Krankenhaus liegt. Das Konfidenz-Intervall wird angegeben durch eine untere und eine obere Grenze. Enthält dieses Intervall die 1, so kann nicht ausgeschlossen werden, dass das errechnete relative Risiko oder die Odds Ratio nur zufällig von 1 abweicht, dem Wert, der angibt, dass kein Unterschied besteht. Wir kommen hier also zu der gleichen Entscheidung wie beim Signifikanztest.

Tatsächlich ist in den meisten praktischen Fällen die Entscheidung über die statistische Signifikanz eines Unterschiedes von 1 beim Relativen Risiko oder der Odds Ratio auf der Grundlage eines Signifikanztests und auf der Grundlage der Betrachtung des Konfidenz-Intervalls identisch.

Es ist zu beachten, dass beide Kriterien von der Größe der Studie (Zahl der Studienteilnehmer) abhängen. Je größer die Studie und damit auch die Testgröße, umso kleiner ist der p-Wert und um so kürzer ist das Konfidenz-Intervall des gefundenen Unterschiedes. Das bedeutet bei sehr großen Studien ist ein gefundener Unterschied fast immer signifikant. Die fachliche Wertung des Unterschiedes ist sehr wichtig. Der gefundene

Unterschied kann – obwohl signifikant unterschiedlich - inhaltlich bedeutungslos sein, umgekehrt kann auch ein nicht signifikanter Unterschied einen tatsächlichen Effekt widerspiegeln.

Beispiel:

Beispiel der Berechnung aus einer Kohortenstudie im Rahmen eines Ausbruchs von Gastroenteritis in einem Altenheim

Untersuchte Risikofaktoren in der Kohorten-Studie (RKI, unveröffentlicht)

| Risikofaktor | krank¹ Anzahl (%) | Summe | RR² | 95% KI³ |
|------------------------------|---|--------------|-----------------------|---------------------------|
| Männer | 20 (44) | 45 | 1,1 | 0,7-1,5 |
| Frauen | 112 (42) | 264 | | |
| ohne Abwesenheit | 112 (45) | 251 | 1,3 | 0,8-1,9 |
| mit Abwesenheit | 20 (35) | 57 | | |
| Aufzug ja | 128 (44) | 294 | 1,2 | 0,5-2,6 |
| Aufzug nie | 4 (36) | 11 | | |
| Schwimmbad ja | 12 (60) | 20 | 1,5 | 1,0-2,1 |
| Schwimmbad nein | 119 (41) | 287 | | |
| Toiletten ⁴ ja | 11 (65) | 17 | 1,6 | 1,1-2,3 |
| Toiletten nein | 120 (42) | 288 | | |
| Raumerb. ⁵ ja | 6 (60) | 10 | 1,4 | 0,9-2,4 |
| Raumerb. nein | 123 (42) | 294 | | |
| Kontakt ⁶ ja | 55 (46) | 118 | 1,2 | 0,9-1,6 |
| Kontakt nein | 71 (40) | 182 | | |
| Heimzeit ⁷ ja | 125 (44) | 287 | 1,4 | 0,7-2,6 |
| Heimzeit nie | 7 (32) | 22 | | |
| Familienzeit ⁸ ja | 97 (41) | 238 | 0,8 | 0,6-1,1 |
| Familienzeit nie | 35 (49) | 71 | | |

¹krank: erkrankt entsprechend der Falldefinition (Falldefinition: Erbrechen und/oder Durchfallfrequenz ≥ 2 innerhalb von 24 Stunden)

²RR: Relatives Risiko

³95%KI: 95% Konfidenz-Intervall

⁴Toiletten: Benutzung der Gemeinschaftstoiletten

⁵Raumerb.: Anwesenheit in einem Raum, in dem während der Anwesenheit oder kurz zuvor erbrochen wurde

⁶Kontakt: Kontakt mit Personen, die an Erbrechen, Durchfall, Übelkeit litten

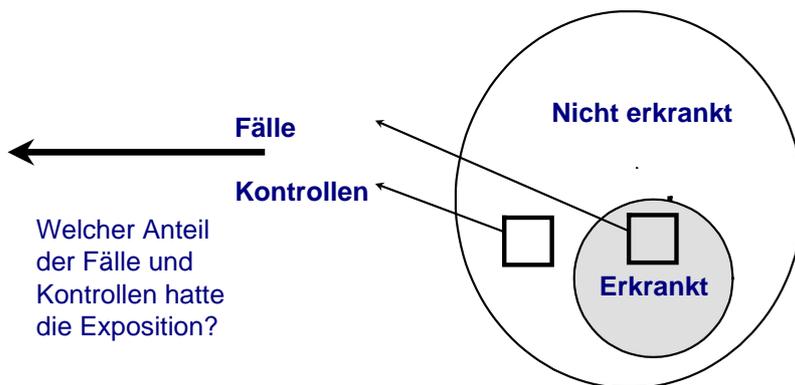
⁷Heimzeit: Zeit verbracht mit Bewohnern des Heimes, einschließlich der Mahlzeiten

⁸Familienzeit: Zeit verbracht mit Angehörigen, Freunden, Bekannten, die nicht im Heim wohnen

Fall-Kontroll-Studie

Für Fall-Kontroll-Studien werden die Teilnehmer **auf der Basis der Erkrankung** ausgewählt. Personen, die nach der Falldefinition erkrankt sind, werden als „Fälle“ ausgewählt. Eine Gruppe von „Kontrollen“ wird ausgewählt, um die Exposition der Fälle mit der von Personen zu vergleichen, die die Falldefinition nicht erfüllen.

Fall-Kontroll-Studie



Auch die Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie werden zunächst in Form einer Vier-Felder-Tafel dargestellt.

| | | Fälle | Kontrollen |
|------------|------|-------|------------|
| Exposition | ja | a | b |
| | nein | c | d |

a= Fälle, die exponiert waren

b= Kontrollen, die exponiert waren

c= Fälle, die nicht exponiert waren

d= Kontrollen, die nicht exponiert waren

Das epidemiologische Maß, das die Stärke der Assoziation zwischen Erkrankungsfällen und bestimmten Risikofaktoren ausdrückt, ist in einer Fall-Kontroll-Studie die sogenannte Odds Ratio (OR). Die OR wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{Odds ratio} = \frac{\text{Odds der Exposition bei Fällen}}{\text{Odds der Exposition bei Kontrollen}}$$

$$= \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

Aus der obengenannten Formel wird ersichtlich, dass Werte über 1 bedeuten, dass eine bestimmte Exposition bei Fällen häufiger auftritt, Werte unter 1 hingegen, dass eine bestimmte Exposition bei Kontrollen häufiger auftritt. Eine OR=1 bedeutet, dass kein Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen hinsichtlich dieser Exposition besteht. Bei seltenen Erkrankungen, wie z. B. HUS, ist die OR ein direktes Maß für die Stärke der Assoziation zwischen dem relativen Effekt eines Risikofaktors und der Erkrankung. So bedeutet z. B. eine OR=10, dass jemand 10mal wahrscheinlicher erkrankt, wenn er diesen Risikofaktor hat, als wenn er ihn nicht hat.

Wie bei Kohortenstudien werden auch bei Fall-Kontroll-Studien p-Werte und Konfidenz-Intervalle berechnet.

Beispiel:

Beispiel der Berechnung aus einer Fall-Kontroll-Studie im Rahmen eines Ausbruchs von Pyodermien auf einer neonatologischen Station (Weist 1996):

Untersuchte Risikofaktoren in der Fall-Kontroll-Studie (Falldefinition: Kinder mit einer *S. aureus* Pyodermie).

| Risikofaktor | Fälle n = 10 (%) | | Kontrollen n = 31 (%) | | OR | 95% KI | p-Wert |
|--|------------------------|-------|-----------------------------|------|------|-----------|--------|
| <u>Neugeborene</u> | | | | | | | |
| weiblich | 7 | (70) | 15 | (48) | 2,5 | 0,5-17,3 | 0,3 |
| Zwilling | 2 | (20) | 2 | (6) | 3,6 | 0,2-55,3 | 0,3 |
| Sectio-Entbindung | 5 | (50) | 2 | (6) | 14,5 | 1,6-174,4 | 0,006 |
| Gestationsalter > 40 Wochen | 3 | (30) | 12 | (39) | 0,7 | 0,1-3,8 | 0,7 |
| Geburtsgewicht <1.500 g | 0 | (0) | 0 | (0) | * | * | * |
| Geburtsgewicht >4.000 g | 0 | (0) | 6 | (19) | 0,0 | 0,0-2,6 | 0,3 |
| APGAR-Score 0 min: < 8 | 2 | (20) | 2 | (6) | 3,6 | 0,6-20,6 | 0,3 |
| APGAR-Score 10 min: <8 | 0 | (0) | 0 | (0) | * | * | * |
| Stillen | 10 | (100) | 30 | (97) | * | * | * |
| Hüftsonographie während des Aufenthaltes | 10 | (100) | 28 | (90) | * | * | 0,6 |
| <u>Mutter</u> | | | | | | | |
| Grundkrankheiten | 3 | (30) | 6 | (19) | 1,8 | 0,2-11,2 | 0,7 |
| Alter > 35 Jahre | 2 | (20) | 4 | (13) | 1,7 | 0,1-14,4 | 0,6 |
| Schwangerschaften > 1 | 7 | (70) | 23 | (74) | 0,8 | 0,1-6,1 | 1,0 |
| Geburten > 1 | 3 | (30) | 16 | (52) | 0,4 | 0,1-2,2 | 0,3 |

OR: Odds Ratio; 95% KI: 95% Konfidenz-Intervall, * nicht bestimmbar

Fragebogendesign

Der Fragebogen ist das Instrument zur Erhebung der relevanten Daten in standardisierter Form. Die Qualität des Fragebogens entscheidet über die erhaltenen Daten und damit über die Qualität der Studie. Ein Fragebogen, dessen Fragen nicht eindeutig formuliert sind, oder bei dem Fragen zu wichtigen Daten fehlen, kann dazu führen, dass der ganze Aufwand, der in die Studie investiert wurde, umsonst ist. Daher kommt der Erstellung eines Fragebogens eine zentrale Bedeutung zu. Hier kann nur auf die wesentlichen Punkte, nicht aber auf die Details zum Fragebogendesign eingegangen werden.

Der Fragebogen dient dazu, Daten zu erheben, die eine Hypothese testen. Erster Schritt der Fragebogenerstellung ist daher, die Hypothese zu formulieren. Danach muß festgelegt werden, welche Informationen dazu nötig sind:

- Demographische Daten der Patienten
- Station, evtl. Bett, bei verschiedenen Stationen Aufenthaltsdaten für jede Station
- Symptome (hier auch über das aktuelle Krankheitsbild hinausgehende Symptome zur Kontrolle mit erfragen)
- Beginn der Symptome, evtl. Ende
- Laboruntersuchungen
- Mögliche Expositionen, wenn möglich mit Datum (für Op`s oder bestimmte Untersuchungen, bestimmte therapeutische Interventionen z. B. Transfusionen, bestimmte Injektionen, Infusionen)
- Faktoren, die den Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankung eventuell beeinflussen (Confounder)

Bei Daten, die in bestimmten Einheiten erhoben werden, ist es notwendig, diese zu definieren oder so zu erfragen, dass eine Definition im Nachhinein möglich ist (z. B. nicht nach Fieber fragen, sondern entweder nach Temperatur über einem bestimmten Wert, z. B. >38 Grad, oder die gemessene Temperatur erfragen, so dass ein Grenzwert in der Analyse festgelegt werden kann).

Offene Fragen erhöhen den Zeitaufwand für Datenerhebung und Datenanalyse, daher sind in der Regel geschlossene Fragen, bei denen Antwortkategorien vorgegeben sind, zweckmäßiger. Als Kompromiss kann eine Kategorie „Sonstiges“ eingefügt werden.

Ist absehbar, dass die Daten von mehr als einer Person erhoben werden, muss ein Interviewertraining durchgeführt werden, damit die Datenerhebung möglichst einheitlich erfolgt. Vor der Anwendung des Fragebogens in der Studie sollte möglichst unter Praxisbedingungen eine Pilottestung durchgeführt werden, mit der eventuelle Unklarheiten oder fehlende Fragen erkannt und behoben werden können.

Datenanalyse

Zur Analyse der Daten stehen mehrere Statistikprogramme zur Verfügung (Epi-Info [frei im Internet: www.cdc.gov kopierbar], SPSS, SAS).

Bei der Auswertung sollte von den einfachen Analysen der Vierfelder-Tafeln (rohes RR bzw. OR) über stratifizierte Analysen zur Identifikation von möglichen Confoundern oder Effektmodifikationen bis zu multiplen logistischen Modellen vorgegangen werden. Hierzu ist es sicher hilfreich, erfahrene Epidemiologen zu Rate zu ziehen.

Weitere Studien

Als Ergebnis der analytischen Studie kann sich ein Zusammenhang zwischen einem oder mehreren Risikofaktoren und der Erkrankung herausstellen. Basierend auf diesem Ergebnis können dann gezielte Umgebungsuntersuchungen oder gezielte Untersuchungen des asservierten Materials durchgeführt werden.

Zeigt die Studie keinen Zusammenhang zwischen einer Exposition und der Erkrankung muß die ursprüngliche Hypothese reevaluiert und unter Umständen neu formuliert werden. Es müssen unter Umständen andere Übertragungswege in die Überlegung einbezogen werden oder die Expositionsdaten genauer erhoben werden. Mit einer neuen Kontrollgruppe kann dann auch eine neue Studie begonnen werden.

Endgültige Kontroll-/Präventionsmaßnahmen einrichten

Anhand der Ergebnisse aus der analytischen Studie können Kontrollmaßnahmen gezielt erfolgen, d. h. sie sollen sich an den jeweiligen Gegebenheiten konkret orientieren und nicht nach einem für alle Fälle vorgegebenen Schema durchgeführt werden.

Für die Kontrollmaßnahmen kann beim Erreger (z. B. Desinfektion), bei den Patienten (z. B. Screening) oder bei den Übertragungswegen (z. B. Hygieneempfehlungen) angesetzt werden. Je einfacher die Kontrollmaßnahmen in den Alltagsablauf zu integrieren sind, umso wahrscheinlicher ist die Umsetzung.

Surveillance intensivieren: Follow-up zur Evaluation der getroffenen Maßnahmen

Der Erfolg der getroffenen Maßnahmen sollte mit einer gezielten Überwachung und Erfassung der jeweiligen Infektionen überprüft werden.

Ergebnisse mitteilen

Die Ergebnisse der Ausbruchsuntersuchung sollten zunächst in einer Besprechung mit den Betroffenen (Personal, evtl. Patienten) diskutiert werden. Eine solche Aussprache kann auch die Implementierung von Präventivmaßnahmen wesentlich erleichtern, da die Gründe für das Zustandekommen der Maßnahmen an den konkreten Ergebnissen dargelegt werden können.

Die Erstellung eines schriftlichen Abschlußberichtes dient der Dokumentation der Untersuchung für interne Zwecke, aber auch nach außen. Die kritische Diskussion dieses Berichtes mit dem Ausbruchsteam kann zudem Schwächen in der Untersuchung identifizieren, die bei einer nächsten Ausbruchsuntersuchung vermieden werden können. Somit können der Bericht und die Diskussion einen Beitrag zur internen Qualitätssicherung darstellen. Der Abschlußbericht kann dann als Bericht an das Gesundheitsamt gesandt werden.

Über die Information der Öffentlichkeit muss im Einzelfall entschieden werden. Kriterium dafür kann zum Beispiel sein, dass ein Erreger erstmalig beschrieben worden ist. Zeigt die Untersuchung einen Zusammenhang zwischen der Gabe eines Medikamentes, einer bestimmten Lösung oder eines Gerätes und der Erkrankung, muß auf jeden Fall der Hersteller, und auch die Zulassungsbehörde informiert werden.

Unterstützung

Da Ausbrüche relativ seltene Ereignisse sind, ist es für Mitarbeiter der Krankenhäuser ebenso wie die der Gesundheitsämter vor Ort schwierig, ausreichend Erfahrung mit der epidemiologischen Untersuchung von Ausbrüchen sammeln zu können. Daher stehen zur Unterstützung bei Ausbruchsuntersuchungen sowohl das Nationale Referenzzentrum für Krankenhaushygiene als auch das Robert Koch-Institut (RKI) zur Verfügung. Diese Unterstützung kann von der Vermittlung von Laboruntersuchungen oder telefonischer

Beratung zur Vorgehensweise bis zur Entsendung eines Teams vor Ort reichen. Das RKI kann dabei nur im Auftrag des zuständigen Gesundheitsamtes tätig werden.

Bei der Erhebung von Daten im Rahmen der Ausbruchsuntersuchung sind die Belange des Datenschutzes zu wahren. Dies bedeutet, dass der Personenbezug der erhobenen Daten zum frühest möglichen Zeitpunkt aufgehoben werden muss. Eine Reidentifikation sollte, wenn überhaupt erforderlich, nur den behandelnden Ärzten möglich sein. Alle erhobenen Daten unterliegen selbstverständlich der ärztlichen Schweigepflicht. Für die genauen Bestimmungen sind die Datenschutzgesetze der Länder zu beachten.

Rechtsgrundlagen

Nach dem neuen Infektionsschutzgesetz (IfSG) sind Ausbrüche unverzüglich an das zuständige Gesundheitsamt zu melden. Ein Ausbruch ist im Gesetz (§ 6 Abs. 3 IfSG) folgendermaßen definiert: Eine Häufung nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird. Die Meldung erfolgt nichtnamentlich, die Angaben werden vom Gesundheitsamt nicht weiter übermittelt.

IV. Anhang

Literatur

Beck-Sague C, Jarvis WR, Martone WJ. Outbreak investigations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:138-145

Berthelot P, Grattard F, Mahul P et al. Ventilator temperature sensors: an unusual source of *Pseudomonas cepacia* in nosocomial infection. *J Hosp Infect* 1993; 25:33-43

Chen KT, Chen CJ, Chang PY, Morse DL. A nosocomial outbreak of malaria associated with contaminated catheters and contrast medium of a computerized tomographic scanner. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 22-5

Conly JM, Klass L, Larson L, Kennedy J, Low DE, Harding GK. *Pseudomonas cepacia* colonization and infection in intensive care units. *Can Med Assoc J* 1986; 134:363-6

Fridkin SK, Padhye A, Kremer F, Bland L, Jarvis W. *Acremonium kiliense* endophthalmitis that occurred after cataract extraction in an ambulatory surgical center and was traced to an environmental reservoir. *Clin Infect Dis* 1995; 22: 222-7

Gooch, JJ, Britt EM. *Staphylococcus aureus* colonization and infections in newborn nursery patients. *Am J Dis Child* 1978; 132: 893-6

Haley RW. How frequent are outbreaks of nosocomial infection in community hospitals? *Infect Control* 1985; 6: 233

Hamill RJ, Houston ED, Georghiou RR, Wright CE, Koza MA, Cadle RM, Goepfert PA, Lewis DA, Zenon GJ, Clarridge JE. An outbreak of *Burkholderia* (former *Pseudomonas*) *cepacia* respiratory tract colonization and infection associated with nebulized albuterol therapy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 762-6

Henderson DK, Baptiste R, Parrillo J, Gill VJ. Indolent epidemic of *Pseudomonas cepacia* bacteremia and pseudobacteremia in an intensive care unit traced to a contaminated blood gas analyzer. *Am J Med* 1988; 84:75-81

Hunter PR. Reproducibility and indices of discriminatory power of microbial typing methods. J Clin Microbiol 1990; 28(9): 1903-5

Jaquez GM, Waller LA, Grimson R, Wartenberg D. The analysis of disease clusters, Part I: State of the art. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17:319-27

Jarvis WR. Usefulness of molecular epidemiology for outbreak investigations. Infect Control Hosp Epidemiol 1994; 15:500-3

Jarvis WR. Investigating endemic and epidemic nosocomial infections. In: Hospital Infections. 4. Auflage, Herausgeber: Bennett JV, Brachman PS, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998, S. 85-102

Jernigan JA et al. Effectiveness of contact isolation during a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Epidemiol 1996; 143:496-504

Lowry PW, Blankenship RJ, Gridley W, Troup NJ, Tompkins LS. A cluster of *Legionella* sternal-wound infections due to postoperative topical exposure to contaminated tap water. New England Journal of Medicine 1991; 324:109-13

Livornese LL Jr, Dias S, Samel C, Romanowski B, Taylor S, May P, Pitsakis P, Woods G, Kaye D, Levison ME et al. Hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometers [see comments]. Ann Intern Med. 1992; 117(2):112-6

Mangram A, Jarvis WR. Nosocomial *Burkholderia cepacia* outbreaks and pseudooutbreaks. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 718-20

Maslow J. Epidemiologic Typing Systems. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17:595-604

Meier PA, Carter CD, Wallace SE, Hollis RJ, Pfaller MA, Herwaldt LA. A prolonged outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the burn unit of a tertiary medical center. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 798-802

Noble RC, Kane MA, Reeves SA, Roeckel I. Posttransfusion hepatitis A in a neonatal intensive care unit. JAMA 1984;252:2711-5

Orth B, Frei R, Itin PH, Rinaldi MG, Speck B, Gratwohl A, Widmer AF. Outbreak of invasive mycoses caused by *Paecilomyces lilacinus* from a contaminated skin lotion. *Ann Intern Med* 1996; 125: 799-806

Panlilio AL, Beck-Sague CM, Siegel JD et al. Infections and pseudoinfections due to povidone-iodine solution contaminated with *Pseudomonas cepacia*. *Clin Infect Dis* 1992; 14:1078-83

Pegues DA, Carson LA, Anderson RL, Norgard MJ, Argent LA, Jarvis WR. Outbreak of *Pseudomonas cepacia* bacteremia in oncology patients. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 407-11

Pegues CF, Pegues DA, Ford DS, Hibberd PL, Carson LA, Raine CM, Hooper DC. *Burkholderia cepacia* respiratory tract acquisition: epidemiology and molecular characterization of a large nosocomial outbreak. *Epidemiol Infect* 1996;116: 309-17

Pertowski CA, Baron RC, Lasker BA, Werner SB, Jarvis WR. Nosocomial outbreak of *Candida albicans* sternal wound infections following cardiac surgery traced to a scrub nurse. *J Infect Dis* 1995; 172: 817-22

Ramage L, Green K, Pyskir D, Simor AE. An outbreak of fatal nosocomial infections due to group A *streptococcus* on a medical ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17: 429-31

Reboli AC, Koshinski R, Arias K, Austin-Marks K, Stieritz D, Stull TL. An outbreak of *Burkholderia cepacia* lower respiratory infections associated with contaminated albuterol nebulization solution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 741-3

Rutala WA, Weber DJ, Thomann CA, John JF, Saviteer SM, Sarubbi FA. An outbreak of *Pseudomonas cepacia* bacteremia associated with contaminated intra-aortic balloon pump. *J Thorac Cardiovasc Med* 1988; 96:157-61

Struelens MJ, De Gheldre Y, Deplano A. Comparative and library epidemiological typing systems: outbreak investigations versus surveillance systems. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:565-9

Struelens MJ and the Members of the European Study Group on Epidemiological Markers (ESGM), of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases

(ESCMID). Consensus guidelines for appropriate use and evaluation of microbial epidemiologic typing systems. Clin Microbiol Inf 1996; 2:2-12

Takigawa K, Fujita J, Negayama K, et al. Nosocomial outbreak of *Pseudomonas cepacia* respiratory infection in immunocompromised patients associated with contaminated nebulizer devices. J Jpn Assoc Infect Dis 1993; 67:1115-25

Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, the Molecular Typing Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America. How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections: a review for healthcare epidemiologists. Infect Control Hosp Epidemiol 1997; 18:426-39

van Laer F, Raes D, Vandamme P, Lammens C, Sion JP, Vrints C, Snoeck J, Goossens H. An outbreak of *Burkholderia cepacia* with septicemia on a cardiology ward. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19:112-3

Verweij PE, Bijl D, Melchers WJ, De Pauw BE, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA, and Voss A. Pseudo-outbreak of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in a hematology unit. Infect Control Hosp Epidemiol 1997; 18(2):128-31

Wanaying B. An epidemic of *Pseudomonas cepacia* bacteraemia in Ramathibodi Hospital. J Med Assoc Thai 1989; 72 (suppl2):20-2

Weems JJ Jr. Nosocomial outbreak of *Pseudomonas cepacia* associated with contamination of reusable electronic ventilator temperature probes. Infect Control Hosp Epidemiol 1993;14:583-6

Weist K, Wendt C, Petersen LR, Versmold H, Rüden H. Pyodermas in neonates caused by a clone of Methicillin susceptible *S. aureus* (MSSA) associated with a contamination of ultrasound gel. Inf Control Hosp Epidemiol 1996, 17 (Suppl. 1):39

Weist K, Wendt C, Petersen LR, Versmold H, Rüden H. An outbreak of pyodermas among neonates caused by ultrasound gel contaminated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21:761-764.

Wendt C, Herwaldt LA. Epidemics: identification and management. In: Prevention and control of nosocomial infections, Wenzel RP, Editor. 1997, Williams and Wilkins, Baltimore. 175-213

Wenzel RP, Thompson RL, Landry SM, Russel BS, Miller PJ, Ponce de Leon S, Miller GB. Hospital acquired infections in intensive care unit patients: an overview with emphasis on epidemics. Infect Control 1983, 4: 371-375

Zafar AB. Pseudo-epidemic in an acute-care teaching hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19: 739-740

Standardwerke

Epidemiology Biostatistics and Preventive Medicine. 1. Auflage, Herausgeber: Jekel, J F, Elmore J G, Katz DL, W.B. Saunders, Philadelphia 1996

Epidemiology in Medicine. 12. Auflage, Herausgeber: Hennekens, C H, Buring, J Elittle, Brown and Company, Boston 1987

Hospital Infections. 4. Auflage, Herausgeber: Bennett JV, Brachman PS, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998

Interpreting the Medical Literature. 3. Auflage, Herausgeber: Gehlbach, S H . McGraw-Hill, Inc., New York 1993

Klinische Epidemiologie: Grundlagen und Anwendungen. 1. Deutsch-sprachige Ausg.(adaptiert u. hrsg. Haerting J, Rink C), Herausgeber: Fletcher, R H, Fletcher S W, Wagner E H. Ullstein Medical Verlagsgesellschaft mbH, Wiesbaden 1999

Medizinische Statistik. 1. Auflage, Herausgeber: Trampisch H J, Windeler J, Springer Verlag, Heidelberg, 1997

Understanding Epidemiology. 1. Auflage, Herausgeber: Torrence, M E. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis 1997

Auswahl von Web-Adressen

www.rki.de

Empfehlungen und Ausbruchsberichte,
die im Epidemiologischen Bulletin
veröffentlicht sind

www.cdc.gov

MMWR-Artikel und Guidelines der CDC

www.nrz-hygiene.de

NRZ für Krankenhaushygiene,
Information über Typisierungs-
untersuchungen und Surveillance

Hygiene-Datenbanken/Organisationen

www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/

Freier Datenbankzugang für Medline

www.dimdi.de

DIMDI Deutsches Informationssystem

Medizinprodukte

www.hospvd.ch/swiss-noso/

Swiss-NOSO, Schweizerische Zeitschrift
mit aktuellen Infektionsepidemiologischen
Daten (frei, online)

www.imbi.uni-freiburg.de/cochrane/

Evidence based medicine/Cochrane
Collaboration

www.shea-online.org/

The Society for Healthcare Epidemiology
of America (SHEA)

www.asmtusa.org/

Home Page der American Society of
Microbiology (ASM)

Adressen:

Robert Koch-Institut

Zentrum für Infektionsepidemiologie, Seestr. 10, 13353 Berlin;

FG Angewandte Infektions- und Krankenhaushygiene, Nordufer 20, 13353 Berlin

Nationales Referenzzentrum für Krankenhaushygiene, Institut für Hygiene der Freien
Universität Berlin, Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin

(ab Januar 2002: NRZ für die Surveillance nosokomialer Infektionen)