

Literatur-Update zu *Staphylococcus-aureus*- Ausbrüchen auf neonatologischen Intensivpflegestationen (2010–2013)

Hintergrund

Häufungen von Infektionen mit (vermeintlich) einheitlichem Erreger in neonatologischen Intensivpflegestationen (NICUs) sind unerwünschte Ereignisse, durch die die Sicherheit der Patienten und ein günstiger Ausgang der Intensivtherapie gefährdet wird [1]. Mitunter sterben die Kinder an unmittelbaren Komplikationen bzw. langfristigen Folgen dieser „Late-onset“-Infektionen oder ihre psychomotorischen und mentalen Entwicklungsoptionen werden durch diese Ereignisse nachhaltig beeinträchtigt [2]. Ausbrüche führen zudem zu erheblichen Mehrbelastungen aufseiten des Behandlungsteams (zu dem auch das Hygienefachpersonal gehört) [3] und können zur vorübergehenden oder dauerhaften Schließung einer Abteilung führen [4–7]. Aufgrund der besonderen Infektionsgefährdung der Patienten, der strukturell-organisatorischen Besonderheiten der Intensivtherapie in NICUs, des initial sehr uncharakteristischen klinischen Bildes und des speziellen Erregerspektrums müssen Ausbrüche auf NICUs separat von anderen Ausbrüchen betrachtet werden. Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut in Berlin hat 2007 spezielle Empfehlungen zur Prävention von nosokomialen Infek-

tionen bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g publiziert [8] und diese in den Jahren 2012 [9] und 2013 [10] aktualisiert. Dabei wurde erstmals 2012 ein Kolonisationscreening empfohlen, das neben individualmedizinischen Zielsetzungen dazu dienen soll, frühzeitig die nosokomiale Übertragung von Infektionserregern zu erkennen [11, 12]. Schon der Nachweis einer vermehrten nosokomialen Übertragung soll eine Intensivierung der Basishygiene, z. B. durch zusätzliche Maßnahmen der Barrierepflege, der Isolierung und/oder Kohortierung nach sich ziehen. Auf diese Weise sollen der Kolonisation nachfolgende nosokomiale Infektionen und Infektionsausbrüche nach Möglichkeit verhindert werden. Im Hintergrund der ergänzenden KRINKO-Empfehlungen wurde von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe die Risikocharakterisierung für diese Patientengruppe aktualisiert [12]. Im Rahmen dieses komplexen Vorhabens erfolgte unter anderem eine systematische Literaturrecherche, die an die von Gastmeier et al. 2007 vorgelegte vergleichende Analyse [1] der Besonderheiten von Infektionsausbrüchen in NICUs (im Vergleich zu anderen ICUs) anknüpfte (■ **Infobox**).

Ein bakterielles Pathogen, das auch in NICUs als Ausbruchserreger mit einer erheblichen Morbidität und mit einem mas-

siven Mehraufwand zur Eindämmung der nosokomialen Übertragung einhergehen kann, ist *S. aureus*, insbesondere, wenn es sich bei dem Ausbruchsstamm um ein methicillinresistentes Isolat handelt [13, 14]. Ziel dieser Übersicht ist es, die Ausbruchssituation, die Methoden zur Untersuchung sowie Maßnahmen zur Kontrolle von Ausbrüchen durch *Staphylococcus aureus* in NICUs näher zu beschreiben (methicillinsensibel, MSSA und methicillinresistent, MRSA).

Methoden

Zu *S.-aureus*-Ausbrüchen in NICUs wurde eine systematische MEDLINE-Recherche in PubMed unter Verwendung der MeSH-Databank durchgeführt. Die verwendeten Schlagworte waren: [Intensive Care, Neonatal OR Intensive Care Units, Neonatal] AND [Disease Outbreaks OR Disease Transmission, Infectious] AND [*Staphylococcus aureus*]. Die Suche wurde eingeschränkt auf Publikationen ab 01.01.2010 bis 2013 (Zeitpunkt der Abfrage: 28.02.2013). Einschlusskriterien waren englisch- und deutschsprachige Veröffentlichungen aus Europa, den USA, Kanada und Australien. Nach Durchsicht der Abstracts wurden zwei Reviews, ein Artikel, in dem nicht über neonatologische Patienten berichtet wurde und ein Artikel, in dem es sich

nicht um einen Ausbruch handelte, ausgeschlossen. Zur Erfassung der aktuellsten Artikel, die noch keine MeSH-Begriffe haben, wurde für 2013 ergänzend eine Suche über PubMed mit den freien Stichwörtern „Neonatal intensive care unit“ AND („outbreak“ OR „transmission“) durchgeführt. Insgesamt wurden auf diese Weise 13 relevante Publikationen identifiziert, die im vorgegebenen Zeitraum erschienen sind. Des Weiteren haben wir uns nach der ersten Runde der Peer Reviews entscheiden, den aktuellen Bericht von Scheithauer et al. [15] mit aufzunehmen (Epub 25. Juli 2013), weil es sich um einen sehr gut dokumentierten MRSA-Ausbruch in einer deutschen NICU mit einem in Deutschland seltenen MRSA-Isolat handelte. Die eingeschlossenen Publikationen wurden hinsichtlich folgender Items analysiert und die Extraktion der Informationen/Daten durch zwei unabhängige Untersucher (MKH, AS) vorgenommen:

- Basisinformationen (Autor, Referenz, Land, Setting, Bettenzahl NICU, Charakteristikum des Infektionserregers, Untersuchungszeitraum und Studientyp)
- Molekulargenetische Typisierung/ Methode der Typisierung
- Anzahl der Patienten mit Kolonisation und/oder Infektion
- Anteil der Patienten mit Infektion an allen Patienten mit Erregernachweis (Infektions- oder Manifestationsrate)
- Art der Infektion
- Letalität (bezogen auf die Infektion)
- Screening (Maßnahmen zur Identifizierung betroffener Personenkreise; Patienten, Personal)
- Übertragungswege/Infektionsquellen in der Umgebung
- Personalmangel/Überbelegung als möglicher Risikofaktor
- Maßnahmen zur Eindämmung des Ausbruchs (gab es dabei Besonderheiten?)
- Hinweise zur Dekolonisation: Wurde ein Dekolonisationsversuch unternommen? Nur mit Mupirocin oder mit Mupirocin plus antiseptische Waschung? Zusätzlich orale oder intravenöse Antibiotika? Anteil der erfolgreich dekolonisierten Frühgeborenen?

Zur molekularen Surveillance von MRSA wird meist eine Genotypisierung des *S. aureus* Proteins A genutzt (*spa*-Typisierung); einzelne Isolate (*spa*-Typen) lassen sich zusätzlich in größere klonale „Verwandtschafts“komplexe gruppieren, innerhalb der sich die untersuchten MRSA-Klone sehr ähnlich sind (klonale Komplexe). In diesem Text wird die entsprechende Terminologie nicht konsistent verwendet, sondern es ist aus Gründen der Lesbarkeit/Verständlichkeit stets von „MRSA-Klonen“ die Rede.

Ergebnisse

Ausgangssituation und Beschreibung des Ausbruchsgeschehens

Carey et al. [16] beschrieben die Kolonisations- und Infektionsrate mit MRSA in einer NICU in den USA über den Zeitraum vom 1. Januar 2000 bis 31. Dezember 2008. Während dieser Zeit wurden 4 Ausbruchphasen angenommen. Insgesamt standen bei 149 von 201 Patienten (74%) mit MRSA-Kolonisation oder MRSA-Infektion Isolate für eine molekulare Analyse zur Verfügung. Im Verlauf der Studienzeit wurde ein Wechsel der vorherrschenden Klone bemerkt, von im Krankenhaus erworbenen haMRSA zu ambulant erworbenen caMRSA, wobei ab 2005 v. a. der USA300 Klon (caMRSA) dominierte. In der Diskussion weisen die Autoren darauf hin, dass in einer Begleituntersuchung 0,4% der untersuchten Schwangeren caMRSA positiv waren. Zwischen 2000 und 2008 wurde unter 201 Patienten mit mindestens einem MRSA-Nachweis bei $n=93$ (46%) eine MRSA-Infektion diagnostiziert. Mit Ausnahme der aus anderen Kliniken übernommenen Patienten gab es kein routinemäßiges MRSA-Screening aller Patienten. So war bei 34 von 93 Kindern mit MRSA-Infektion der MRSA-Status vor Beginn der Infektion nicht bekannt. Am häufigsten kam es zu einer Konjunktivitis (41 Patienten), zu Blutstrominfektion (33 Patienten) sowie zu Haut- und Weichteilinfektion (15 Patienten). Die Studie enthält keine Angaben zum Verlauf und Ausgang der MRSA-Infektionen. Grub et al. [17] berichteten über die Ergebnisse der Antibiotikare-

sistenztestung und genomischen Analysen eines MSSA-Ausbruchsstammes, der in einer NICU in einem Universitätshospital in Norwegen isoliert wurde. Während erweiterter Routineuntersuchungen im Jahr 2008 bis Januar 2009 wurden aus verschiedenen klinischen Proben von 15 Patienten Isolate von *Staphylococcus aureus* isoliert. Dieser MSSA-Stamm zeigte hinsichtlich der Situation in Skandinavien ein seltenes Resistenzmuster (resistent gegen Penicillin, Gentamicin, Erythromycin und Clindamycin). Weitere 10 Isolate wurden retrospektiv identifiziert und aufgrund der lokalen epidemiologischen Situation als Teil des Ausbruchs angenommen. Zusätzlich wurden 11 dieser Isolate von Oberflächen in der NICU isoliert. Zum Zeitpunkt der meisten Probenentnahmen bei Patienten bestand klinisch kein Verdacht auf einen Ausbruch durch *Staphylococcus aureus*, weil sich weder die Inzidenz noch der klinische Schweregrad der entsprechenden Infektionen geändert hatte. Diese Arbeit enthält keine klinischen Verlaufsdaten und auch keine Hinweise auf krankenhaushygienische Kontrollmaßnahmen.

Mongkolrattanothai et al. [18] untersuchten in einer prospektiven Surveillancestudie von September 2008 bis Februar 2009 die Kolonisation mit *Staphylococcus aureus* bei neonatologischen Patienten, Eltern und Pflegekräften in einer NICU in den USA. Ein Nasenabstrich für ein MRSA-Screening wurde bei allen Patienten bei der Aufnahme entnommen und mittels PCR untersucht. Keines der 228 untersuchten Kinder war bei Aufnahme positiv für *S. aureus* oder MRSA. Ein Abstrich der Haut wurde zweimal wöchentlich innerhalb der ersten 3 Wochen oder bis zur Entlassung entnommen. Bei Eltern und Pflegekräften wurden einmal ein Nasenabstrich sowie Abstriche von Händen und vom seitlichen Hals entnommen. In die eigentliche Studie eingeschlossen wurden 67 Kinder, bei denen insgesamt 250 Proben entnommen wurden sowie 71 Eltern und 42 Pflegekräfte. Bei 7 Kindern (10%) wurde eine Kolonisation mit *Staphylococcus aureus* festgestellt: 5 Kinder mit MSSA und 2 mit MRSA mit identischen MLVF Muster (Typ 1). Das gleiche Isolat wurde an Händen und Hals der Mutter des einen Kindes nachgewiesen.

Von 71 Eltern waren 14 kolonisiert (20%), darunter 4 (5,6%) mit MRSA. Unter den MSSA-Isolaten fand sich ein hohes Maß an klonaler Diversität. Die Studie enthält keine genaueren Angaben zu *S. aureus*-Infektionen bei vormals besiedelten Kindern. Die Analyse eines nach Ende des Studienzeitraums auftretenden Clusters von MRSA-Infektionen bei den Patienten (hauptsächlich Isolate mit MLVF-Muster Typ1) deutete auf eine Übertragung in der NICU hin. Als Übertragungsweg wurde eine vorübergehende Besiedlung der Hände von Pflegekräften diskutiert, auch wenn dies nicht durch MLVF-Typ-1-Nachweise von den Händen des Personals belegt werden konnte.

Murillo et al. [19] berichteten über nasale Screeningergebnisse bei exponierten neonatologischen Patienten während eines Ausbruchs durch MRSA von Juli bis November 2005 und bei Patienten, die innerhalb der ersten 24 Lebensstunden in die NICU aufgenommen wurden. Das nasale Screening auf eine Kolonisation mit MRSA wurde in 2 Abschnitten durchgeführt. Nachdem bei 4 Kindern innerhalb einer Woche im Juli 2005 eine Infektion mit MRSA festgestellt wurde, startete der erste Abschnitt als Teil der Ausbruchsuntersuchung. Nasenabstriche wurden bei Kindern im gleichen Zimmer mit Patienten mit Infektionen durchgeführt. Ein nasales Screening wurde auch bei allen Pflegekräften mit Patientenkontakt durchgeführt. Im zweiten Abschnitt ab August 2005 wurden Nasenabstriche bei allen aufgenommenen Neugeborenen innerhalb der ersten 24 Lebensstunden und im Verlauf wöchentlich kontrolliert. Während des Ausbruchs wurde bei 6 Kindern eine Infektion und bei 23 eine Kolonisation festgestellt (Infektionsrate 21%). In der ersten Jahreshälfte 2005 vor dem Ausbruch wurde bei 10 Kindern eine MRSA-Infektion diagnostiziert, sodass insgesamt von Januar bis Dezember 2005 16 Kinder von einer MRSA-Infektion betroffen waren. Die Genotypisierung der Isolate mittels PFGE zeigte bei Kindern mit Infektion und Kolonisation vorwiegend ein klonal identisches haMRSA-Isolat, was die nosokomiale Übertragung wahrscheinlich macht.

In einem Kurzbericht beschrieben Schlebusch et al. [20] den ersten Ausbruch

durch einen community-acquired Panton-Valentine-Leukozidin (PVL)-positiven MRSA-Stamm in einer NICU in Brisbane/Australien. Im Oktober 2008 entwickelte ein Frühgeborenes (Gestationsalter 25 SSW) in der 7. Lebenswoche Zeichen einer Late-onset Sepsis. Ein PVL-positiver MRSA wurde unter anderem in der Blutkultur und im Trachealsekret isoliert. Das Kind wurde erfolgreich mit Vancomycin und Clindamycin behandelt, im Verlauf kam es jedoch zu eitrigen-abszedierenden Komplikationen (Stirn und Orbita). Dieser Indexpatient wurde nach der Infektion bis zur Entlassung 4 Monate lang kontaktisoliert, obwohl das PVL-positive MRSA-Isolat nur 4 Wochen nachweisbar war. Bei den Müttern wurde kein MRSA nachgewiesen. Im Rahmen des Screenings bei allen Patienten wurde bei 4 weiteren Kindern MRSA isoliert; von diesen waren 3 mit dem Ausbruchsisolat besiedelt (Infektionsrate 20%). Song et al. [21] führten eine retrospektive Kohortenstudie durch und beschrieben die Effektivität stufenweiser Infektionskontrollstrategien zur Kontrolle eines MRSA-Ausbruchs und fortlaufender Transmission von MRSA zwischen September 2004 und März 2009 in einer NICU in den USA. In die Studie eingeschlossen wurden alle neonatologischen Patienten, die in diesem Zeitraum in die NICU aufgenommen wurden. Insgesamt wurde bei 218 Kindern (7% aller Aufnahmen) eine MRSA-Kolonisation oder MRSA-Infektion identifiziert.

Nachdem zwischen Juli und September 2004 6 Kinder eine MRSA-Infektion entwickelten, wurden zunächst bei allen Patienten der Station Nasenabstriche durchgeführt, um das Ausmaß der MRSA-Kolonisation (nosokomiale Transmission?) zu bestimmen. Von September 2004 bis September 2005 wurde eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Während dieses Zeitraums wurde bei 68 Kindern MRSA gefunden, 23 dieser Kinder (34%) entwickelten eine oder mehrere MRSA-Infektionen. Von den 58 mittels Rep-PCR untersuchten MRSA-Isolaten gehörten 37 (64%) zu Typ USA100 und 6 (10,3%) zu Typ USA300, die übrigen 15 waren heterogen. Das Ergebnis der Fall-Kontroll-Studie zeigte, dass niedriges Geburtsgewicht und verlängerte Beatmung statistisch signifikante Risikofak-

Bundesgesundheitsbl 2015 · 58:323–338
DOI 10.1007/s00103-014-2115-0
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

M. Kraus-Haas · M. Mielke · A. Simon

Literatur-Update zu *Staphylococcus aureus*-Ausbrüchen auf neonatologischen Intensivpflegestationen (2010–2013)

Zusammenfassung

Gehäufte Nachweise von *S. aureus* in klinischen Materialien (abgenommen bei Infektionsverdacht) und in Abstrichen zur mikrobiologischen Surveillance müssen in neonatologischen Intensivpflegestationen (NICUs) aufgrund der besonderen Patientencharakteristika, des klinischen Bildes und der hohen Pathogenität dieses Erregers bei Frühgeborenen separat von Ausbrüchen in anderen Intensivstationen betrachtet werden. Zur Verbesserung des Ausbruchsmanagements und der Prävention ist es sinnvoll, die aktuelle Literatur zu Ausbrüchen in NICUs für *S. aureus* inklusive MRSA regelmäßig zu analysieren. Der hier vorgelegte Beitrag aktualisiert und erweitert eine 2007 publizierte Übersicht von Gastmeier et al. und analysiert NICU-Ausbrüche durch *S. aureus* sowie deren Kontrolle.

Schlüsselwörter

Ausbruch · Frühgeborene · Neonatologische Intensivpflegestation · *S. aureus* · MRSA

Update on outbreaks reported from neonatal intensive care units (2010–2013): *Staphylococcus aureus*

Abstract

In terms of the unique risk profile of the patients and the morbidity associated with *S. aureus* infections in this vulnerable patient population, the literature on outbreaks of *S. aureus* (including MRSA) in neonatal intensive care units (NICUs) needs to be analyzed separately from reports derived from other intensive care units. With the objective of updating important information for those involved in outbreak management and fostering preventive efforts, this article summarizes the results of a systematic literature analysis, referring to an earlier publication by Gastmeier et al. It focuses on NICU outbreaks caused by *S. aureus* (including MRSA) and on controlling them.

Keywords

Outbreak · Premature infants · Neonatal intensive care unit · *S. aureus* · MRSA

toren für eine Infektion oder Kolonisation mit MRSA waren.

In einer von 3 hier besprochenen Publikationen aus Deutschland analysierten Heinrich et al. [14] retrospektiv einen haMRSA-Ausbruch (Februar 2005 bis Januar 2006) in einer NICU in Deutschland (ST225; t003; Rhein-Hessen-Stamm). Insgesamt wurde bei 27 von 358 im Ausbruchszeitraum aufgenommenen Neugeborenen (7,5%) MRSA nachgewiesen. Bei einem Kind fand sich eine systemische Infektion, bei einem anderen eine milde Konjunktivitis. Am häufigsten wurde MRSA aus Nasenabstrichen isoliert, gefolgt von Rachenabstrichen und Stuhlproben. Bei 15 von 27 Frühgeborenen (56%) wurde eine gastrointestinale Kolonisation nachgewiesen.

Ali et al. [22] beschrieben die Untersuchung und Kontrolle eines Ausbruchs durch einen South West Pacific (SWP) Klon von PVL-MRSA (ST30) von Juni bis Dezember 2010 im Vereinigten Königreich. Der Ausbruchsverdacht wurde bei Auftreten von 2 zeitlich assoziierten eitrigen MRSA-Hautinfektionen gestellt, obwohl die zweite Infektion erst mehrere Wochen nach Verlegung des Patienten in ein anderes Krankenhaus der gleichen Region auftrat. Ein MRSA-Screening bei aufgenommenen Neugeborenen (Abstriche nasal, umbilikal und axillär) war Standardpraxis. Die 10 detektierten MRSA-Isolate gehörten 3 verschiedenen Stämmen an. Insgesamt waren 4 Neugeborene bzw. Frühgeborene betroffen (3 mit Infektion, ein Kind mit Kolonisation).

Bei Giuffrè et al. [23] kam es von April bis August 2011 zu einem Ausbruch durch caMRSA (ST1-MRSA) in einer NICU in Italien. Während dieser Zeit wurden 79 Patienten aufgenommen, bei 14 (18%) wurde eine Infektion oder Kolonisation festgestellt. Die genotypische Charakterisierung (multilocus variable number tandem repeat analysis, MLVA) zeigte, dass die MRSA-Isolate der 14 Kinder nicht zu unterscheiden waren.

Ein MRSA-Screening war in dieser Abteilung bereits seit 2009 etabliert, allerdings wurden zu diesem Zweck ausschließlich Abstriche aus dem Nasenvorhof untersucht.

Der Erreger schien von einem ELBW (extremely low birth-weight)-Frühgebore-

nen, das aus einer anderen Klinik mit Hautinfektion plus sekundärer Bakteriämie verlegt wurde, in die NICU eingetragen worden zu sein. Möglicherweise fand eine Übertragung durch die Hände des Personals statt, das Personal wurde jedoch in dieser Studie nicht untersucht. Der Indexpatient erkrankte an einer Blutstrominfektion, ein zweiter Patient an einer Hautinfektion. Keines der Kinder scheint im Zusammenhang mit einer MRSA-Infektion verstorben zu sein.

Köser et al. [24] untersuchten einen Ausbruch durch MRSA in einer NICU in UK mittels Gesamtgenomsequenzierung. Zwölf Patienten waren in den Ausbruch involviert. Bei dem Indexpatienten, verlegt aus einer anderen Klinik, wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Kolonisation mit MRSA festgestellt. Das MRSA-Screening erfolgte bei neu aufgenommenen Patienten und wöchentlich bei allen Patienten. Die DNA-Sequenzierung von 7 mit dem Ausbruch assoziierten Isolaten und von 7 Isolaten kolonisierter Patienten in der NICU vor dem Ausbruch bzw. von anderen Stationen zeigte Unterschiede zwischen den Isolaten der Ausbruchsgruppe (ST22) und der Nichtausbruchsgruppe. Die Gesamtgenomsequenzierung führte außerdem zur Identifikation einer weiteren, zuvor nicht erkannten nosokomialen MRSA-Übertragung bei einem Patienten, der (außerhalb des eigentlichen Ausbruchsgeschehens) zuvor bereits mit MRSA kolonisiert war. Das genetisch distinkte MRSA-Isolat löste bei diesem Patienten eine Bakteriämie aus. Es stammte von einem Patienten, der mit einem Leistenabszess und sekundärer Bakteriämie aufgenommen und – bei Nachweis von MRSA im Wundabstrich – zusammen mit anderen MRSA-positiven Patienten in einem Zimmer kohortenisoliert wurde.

Auch Nübel et al. [25] analysierten eine Häufung von haMRSA-ST22-Nachweisen auf einer neonatologischen Intensivstation in Deutschland mittels genom-basierter Analyse der Isolate. Neben 32 MRSA-Isolaten (t032, ST22), die aus dem Screening stammten (zweimal pro Woche, nasopharyngealer und perianaler Abstrich) oder bei Infektionsverdacht asserviert worden waren, wurden Isolate einbezogen, die vom Personal und von einzelnen Müttern stammten [26].

Der Anteil mit mindestens einmaligem MRSA-Nachweis lag bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500 g bei 25% [(17/68) im Vergleich zu einer Rate von 4% (32/745) bezogen auf alle NICU-Aufnahmen; relatives Risiko, 17; CI95 8,1–35,5]. Bei 5 zuvor MRSA-kolonisierten Patienten (16%) kam es im Verlauf zu einer MRSA-Infektion (zweimal Sepsis, eine Pneumonie, zweimal Konjunktivitis). Das *Känguruuing*¹ erwies sich *nicht* als ein unabhängiger Risikofaktor für die MRSA-Übertragung.

In Irland ist seit den späten 1990er-Jahren der MRSA-Sequenztyp ST22-MRSA-SCCmec IV² der dominante Klon bei nosokomialen Infektionen. Des Weiteren wurden 6 distinkte caMRSA-Klone identifiziert. Kürzlich wurde in Indien ein neuer caMRSA ST772-MRSA-V Klon mit weiter Verbreitung auch in Krankenhäusern beschrieben [27]. Dieser caMRSA-Klon wurde ursprünglich in Bangladesch, Indien und Malaysia nachgewiesen und breitet sich inzwischen weltweit aus. In der aktuellen Studie wiesen Brennan et al. [28] diesen Klon 2010 und 2011 bei 7 kolonisierten Neugeborenen und 2 Pflegekräften einer NICU in Irland nach. Es handelte sich um ein multiresistentes Isolat (resistent gegen Makrolide und Aminoglykoside) des *spa*-Typs t657 (Sequenztyp ST772-MRSA-V), das PVL-positiv war (lukF-PV und lukS-PV) und zudem bestimmte Enterotoxine (*sea*, *sec*, *sel* und *egc*) sowie ein Gen des immune evasion complex (*scn*) im genetischen Repertoire aufwies. Außerhalb der genannten NICU wurden in Irland zwischen 2009 und 2011 7 weitere ambulante und nosokomiale Haut- und Weichteilinfektionen durch ca-ST772-MRSA-V beschrieben, wobei bei 4 Patienten eine epidemiologische Verbindung nach Indien bestand (Reise oder Herkunft). Diese Studie beschreibt somit den „Import“ eines spezifischen caMRSA-Klons nach Irland, mit Eintrag in eine NICU.

Scheithauer et al. [15] berichten über einen MRSA-Ausbruch in einer deutschen NICU, die in den 3 Jahren zuvor na-

¹ Beim *Känguruuing* wird das Kind direkt auf die Brust der Mutter oder des Vaters gelegt.

² caMRSA gehören in der Regel zu den SCCmec Typen IV, und seltener auch V.

hezu MRSA-frei gewesen war (0–2 Nachweise). Vor dem Ausbruch gab es kein fest etabliertes MRSA-Screening. Diese gemischte Level 1 NICU (90 %)/PICU (10 %) einer Universitätskinderklinik versorgt pro Jahr ca. 600 Neugeborene intensivmedizinisch, von denen ca. 60 bei Geburt leichter sind als 1500 g (VLBW). Auf dieser NICU wurde ein besonderes Augenmerk auf die Händedesinfektion gelegt; mit 53 Händedesinfektionen pro Patiententag lag sie im Bereich der 90. Perzentile im Hand-KISS Modul³ (siehe hierzu auch [29]). Zwischen dem 17.10.2012 und dem 18.11.2012 wurde MRSA bei 8 Patienten der NICU nachgewiesen.

Der erste Nachweis erfolgte in einem auswärtigen Krankenhaus bei einem kurz zuvor verlegten Kind. Alle bei den Patienten nachgewiesenen MRSA-Isolate zeigten das gleiche Resistogramm und identische Banden in der PFGE. Bei keinem Patienten fanden sich klinische Zeichen einer MRSA-Infektion (lediglich bei einem wurde MRSA bei einem Wundabstrich isoliert; Infektionsrate somit maximal $1/8 = 12,5\%$), keines der Kinder verstarb an einer MRSA-Infektion (Letalität 0 %). Scheithauer et al. [15] etablierten zeitnah ein Aufnahmescreening und anschließend ein wöchentliches Screening bei allen Patienten (Vestibulum nasi, Rachen und inguinal), zudem wurden die Eltern/engen Verwandten der kolonisierten Kinder untersucht ($n = 19$; Vestibulum nasi, alle negativ). Außerdem wurden insgesamt 134 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Station untersucht (Vestibulum nasi, eine Pflegekraft positiv). Lediglich eine von 135 gezielt in der Umgebung der Patienten entnommenen Proben war positiv (Transportrucksack mit Notfallausrüstung, das zur Erstversorgung mit in den Kreißsaal genommen wurde; identischer MRSA-Ausbruchsklon).

Bei Pinto et al. [30] wurde der MRSA-Ausbruch im Mai 2011 durch 2 schwer erkrankte Frühgeborene der 26. Schwangerschaftswoche entdeckt, von denen eines eine nekrotisierende Pneumonie, das andere eine Sepsis mit Meningitis hatte.

Beide Kinder verstarben am fulminanten Verlauf ihrer Erkrankung, obwohl sie schon initial empirisch mit Vancomycin und später auch mit Linezolid und/oder Clindamycin behandelt wurden. Ort des Geschehens war eine NICU in Sydney, Australien, mit 19 Beatmungsplätzen und 20 Intermediate Neonatal Care Betten. Auf dieser Station gibt es keine Einzelzimmer. Der Ausbruch verlief protrahiert über insgesamt 8 Monate und betraf insgesamt 15 Neugeborene, von denen 4 eine MRSA-Infektion erlitten (Infektionsrate 27 %) und 2 an den unmittelbaren Folgen einer foudroyanten MRSA-Infektion verstarben (Letalität 13 %). Es handelte sich um einen Ausbruch durch ein PVL-positives ST22, SCCmec Subtyp IV und *spa*-Typ 005 Isolat. Letztendlich wurde keine eindeutige Quelle für den Ausbruch gefunden, besiedelte Pflegekräfte und ein kontaminiertes Blutgasanalysegerät könnten zur nosokomialen Übertragung beigetragen haben.

Auch bei Pinto et al. [30] gab es vor dem Ausbruch kein fest etabliertes MRSA-Screening. Erst im Rahmen des Ausbruchsmanagements wurde ein solches Screening bei Aufnahme und dann einmal wöchentlich eingeführt. Bei 3 im weiteren Verlauf positiven Kindern fiel auf, dass sie bereits bei Aufnahme auf die NICU MRSA-positiv waren und daher den Erreger im Kreißsaal (Sectio bei 12 von 15 in den Ausbruch involvierten Neugeborenen) bzw. im Verlauf der Erstversorgung erworben haben mussten.

Die Untersuchung von 13 Müttern und 2 Vätern ergab bei 5 (38 %) der Mütter und bei beiden Vätern ein positives Ergebnis, wobei keine der Frauen und lediglich einer der beiden MRSA-positiven Väter mit dem Ausbruchsisolat kolonisiert war. Bei 3 Neugeborenen wurden die gleichen „Non-outbreak“-Isolate nachgewiesen, mit denen auch ihre Mütter besiedelt waren. Die **Tab. 1, 2 und 3** fassen wichtige Informationen und Daten zu den referierten Studien zusammen.

Maßnahmen der Infektionskontrolle

Carey et al. [16] erweiterten während des Ausbruchsmanagements 2007 das MRSA-Screening von ausschließlich na-

salen um periumbilikale, axilläre und inguinale Abstriche. Von 1336 neonatologischen Patienten ergab sich durch das MRSA-Screening bei 115 (8,6 %) mindestens ein positives Ergebnis. Ansonsten wurden über die Standardhygiene hinausgehende Maßnahmen lediglich bei V. a. auf einen Ausbruch intensiviert (hier definiert als „3 oder mehr zeitlich assoziierte Fälle einer MRSA-Kolonisation oder -Infektion verursacht durch denselben Klon.“). Sie bestanden in der stufenweisen Durchführung von Surveillancekulturen (gleiches Zimmer, gleicher Stationsbereich, gleiche Station), Kontaktisolation, Kohortierung, einer intensivierten Reinigung/Desinfektion der Umgebung, Monitoring der Händehygiene-Compliance, fest zugeordneten Pflege- und Untersuchungsmaterialien und einer MRSA-Dekolonisation. Das komplexe MRSA-Kontrollprogramm bei Mongkolrattanothai et al. [18] beinhaltete Kontaktisolation, Dekolonisation (kolonisierte Patienten und Pflegekräfte), Schulung und Einhalten der Händehygienemaßnahmen. Maßnahmen bei Kolonisation bei Murillo et al. [19] waren Kohortierung, Kontaktisolation, Reinigung der Umgebung, Schulung zu Infektionskontrolle, besondere Aufmerksamkeit bezüglich der Händehygiene und wöchentliche Treffen mit dem Personal zur Überprüfung der Infektionskontrollmaßnahmen. Maßnahmen zur Infektionskontrolle bei Song et al. [21] waren wöchentliche Treffen des Hygienepersonals und der Leitung der NICU zur Überprüfung des Ausbruchsmanagements, präventive Vorsichtsmaßnahmen bei Kontakt, Isolation und Kohortierung (Patienten und Personal), verbesserte Compliance bei der Händehygiene sowie ein MRSA-Screening bei Aufnahme und danach wöchentlich (im Verlauf auch mittels Realtime-PCR). Zwischenzeitlich kam es zu einer vorübergehenden Schließung von Teilen der NICU für Neuaufnahmen. Im Juli 2006 und im April 2007 wurden multiple Interventionen (Bündel I und Bündel II) eingesetzt: präventive Vorsichtsmaßnahmen bei Kontakt bis zu 72 h für neu aufgenommene Patienten, aktive Surveillance und Kohortierung (Personal) und bei Bündel II der Einsatz von Realtime-PCR anstelle von Kultur zum Erstnachweis von

³ <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/hand-kiss/> Der Median der NICU-Referenzdaten lag 2013 bei 113 ml = 38 Händedesinfektionen/Patiententag (Mittelwert 45).

Tab. 1 Übersicht über die referierten Studien (Land, Setting, Studientyp, Zeitraum und Bettenzahl NICU)

Autor	Land	Setting	Studientyp	Zeitraum	Bettenzahl NICU
Carey et al. [16]	USA	NICU, Universität	Retrospektive Beobachtungsstudie	01/2000–12/2008 (8 Jahre)	45, ab 11/2003: 62
Grub et al. [17]	Norwegen	NICU, Universität	Retrospektive Beobachtungsstudie	2008–01/2009 (6 Monate)	20
Mongkolrattanothai et al. [18]	USA	NICU, Universität	Prospektive Surveillance	09/2008–02/2009 (7 Monate)	45
Murillo et al. [19]	USA	NICU, Lehrkrankenhaus	Fallbericht	7/2005–11/2005 (5 Monate)	47
Schlebusch et al. [20]	Australien	NICU, Geburtsklinik	Retrospektive Beobachtungsstudie	10/2008–12/2008 (3 Monate)	kA
Song et al. [21]	USA	NICU, Lehrkrankenhaus	Retrospektive Kohortenstudie, Fall-Kontroll-Studie	09/2004–03/2009 (4,5 Jahre)	42
Heinrich et al. [14]	Deutschland	NICU, Universität	Retrospektive Beobachtungsstudie	02/2005–01/2006 (11 Monate)	25
Ali et al. [22]	UK	NICU, Lehrkrankenhaus	Retrospektive Beobachtungsstudie	06/2010–12/2010 (6 Monate)	11 NICU 14 Überwachung
Giuffrè et al. [23]	Italien	NICU, Universität	Retrospektive Beobachtungsstudie	04/2011–08/2011 (4 Monate)	8 NICU 8 Überwachung
Köser et al. [24]	UK	NICU, Universität	Retrospektive Beobachtungsstudie	2009	17
Nübel et al. [25]	Deutschland	NICU, ?	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	02/2010–08/2010 (6 Monate)	56
Pinto et al. [30]	Australien	NICU, Lehrkrankenhaus	Retrospektive Beobachtungsstudie	05/2011–01/2012 (8 Monate)	39
Scheithauer et al. [15]	Deutschland	NICU + ICU Universität	Retrospektive Beobachtungsstudie	10/2012–11/2012 (1 Monat)	18 (90 % NICU, 10 % PICU)
Brennan et al. [28]	Irland	NICU, Geburtsklinik	Fallbericht	10/2010–05/2011 (7 Monate)	36

NICU neonatologische Intensivpflegestation, PICU pädiatrische Intensivpflegestation, kA keine Angaben

Tab. 2 MRSA-Isolate und Typisierung

Autor	Infektionserreger	Typisierung der Isolate	Methode der Typisierung
Carey et al. [16]	MRSA (Shift von haMRSA [2001–2004] zu caMRSA [2005–2008])	Ja	PFGE, <i>spa</i> -Typisierung
Grub et al. [17]	MSSA, in vitro resistent gegen Penicillin, Gentamicin, Erythromycin und Clindamycin	Ja	PFGE, MLST, <i>spa</i> -Typisierung
Mongkolrattanothai et al. [18]	MSSA und MRSA	Ja	MLVF
Murillo et al. [19]	MRSA	Ja	PFGE
Schlebusch et al. [20]	MRSA (caMRSA, PVL-positiv, nicht multiresistent)	Ja	MALDI-TOF, SNP-plus-binary gene typing
Song et al. [21]	MRSA (haMRSA und caMRSA)	Ja	Rep-PCR
Heinrich et al. [14]	haMRSA (Rhein-Hessen Stamm)	Ja	PFGE, Phagentypisierung
Ali et al. [22]	MRSA (vorherrschender Ausbruchstamm: South West Pacific (SWP) Klon, PVL-positiv)	Ja	PFGE, <i>spa</i> -Typisierung, MLST, MLVA
Giuffrè et al. [23]	MRSA (ST1-MRSA-IVa)	Ja	MLST, MLVA
Köser et al. [24]	MRSA	Ja	Gesamtgenomsequenzierung
Nübel et al. [25]	MRSA	Ja	Gesamtgenomsequenzierung
Pinto et al. [30]	MRSA (PVL-positiv, ST22-MRSA-IV)	Ja	PFGE, <i>spa</i> -Typisierung, MLST, RLB binary typing
Scheithauer et al. [15]	MRSA	Ja	PFGE, <i>spa</i> -Typisierung
Brennan et al. [28]	MRSA (PVL-positiv, ST772-MRSA-V)	Ja	PFGE, DNA microarray profiling und <i>spa</i> -Typisierung, MLST

MSSA Methicillinsensibler *S. aureus*, MRSA Methicillinresistenter *S. aureus*, PVL Panton-Valentine-Leukozidin, ha hospital associated, ca community associated, PFGE Pulsfeld-Gelelektrophorese, MALDI-TOF matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight, MLST Multilokus Sequenztypisierung, MLVA multiple-locus variable-number tandem repeat Analyse, RLB reverse line blot, *spa*-Typisierung Typisierung der Repeatregion des *spa*-Gens

Tab. 3 Anzahl kolonisierter/infizierter Patienten, Infektionsrate, Klinik, „attributable mortality“

Autor	Anzahl Patienten mit Kolonisation und/oder Infektion	Anzahl Patienten mit Kolonisation	Anzahl Patienten mit Infektion	Infektionsrate	Art der Infektion	Letalität „attributable mortality“
Carey et al. [16]	201	108	93	46 %	Am häufigsten: Konjunktivitis, Blutstrominfektion, Haut-/Weichteilinfektion	kA
Grub et al. [17]	15	kA	kA	kA	kA	kA
Mongkolrattanothai et al. [18]	kA	7 (2 Pat. mit MRSA)	kA	kA	kA	kA
Murillo et al. [19]	29	23	6	21 %	Blutstrominfektion, Haut-/Weichteilinfektion	kA
Schlebusch et al. [20]	5	4	1	20 %	LOS, Abszesse (Stirn, orbital)	kA
Song et al. [21]	218	kA	kA	kA	kA	kA
Heinrich et al. [14]	27	25	2	7 %	Blutstrominfektion, Konjunktivitis	0 %
Ali et al. [22]	4	1	3	75 %	Hautinfektion	kA
Giuffrè et al. [23]	14	12	2	17 %	Blutstrominfektion, Hautinfektion	0 %
Köser et al. [24]	12	11	1	Unklar	Bakteriämie (LOS)	kA
Nübel et al. [25]	32	27	5	16 %	Blutstrominfektion, Pneumonie, Konjunktivitis	kA
Pinto et al. [30]	15	11	4	27 %	Eitrige Otorrhö, Pneumonie, Sepsis	50 % (n=2)
Scheithauer et al. [15]	8	7	1	13 %	Positiver Abstrich OP-Wunde	0 %
Brennan et al. [28]	7	7	0	0 %	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

kA keine Angaben, LOS Late-onset Sepsis

MRSA. Erst nach Einführung eines PCR-basierten MRSA-Screenings (in Kombination mit Kontaktisolierung und weiteren Kontrollmaßnahmen) kam es zu einer Abnahme der Transmissionsrate von 2,9 auf 2,1 Fälle pro 1000 Patiententage (incidence rate ratio, 1,4; CI95 0,9–2,2). Die Inzidenzdichte der nosokomialen MRSA-Infektionen sank signifikant von 1,3 auf 0,5 Fälle pro 1000 Patiententage (incidence rate ratio, 2,5; CI95 1,1–5,8). Zur Eindämmung des Ausbruchs wurden bei Heinrich et al. [14] vom Ausbruchmanagementteam umfassende Maßnahmen implementiert (extensives Screening, Dekolonisation von Patienten und kolonisiertem Personal⁴, Isolierung, Kohortierung, Personalschulung, intensives Desinfektionsregime; zusätzlich zur Händedesinfektion das Tragen von Handschuhen, Schutzkitteln und Mund-Nasen-Schutz). Das Ausbruchmanagement bei Ali et al. [22] erfolgte strikt nach den nationalen (UK) Guidelines für PVL-positive MRSA [31]. MRSA-positive Patienten wurden kontaktisoliert. Außerdem wurde eine gründliche („deep“) Reinigung und Desinfektion der Abteilung vorgenommen.

Zur Eindämmung des caMRSA (ST1-MRSA) Ausbruchs bei Giuffrè et al. [23] wurden verstärkte Infektionskontrollmaßnahmen durchgeführt: Kontaktisolierung (Tragen von Handschuhen, Schutzkitteln und Mund-Nasen-Schutz), Kohortierung (Patienten/Personal), Händedesinfektion und Beobachtung der Compliance, Umgebungsreinigung, Reinigung/Desinfektion der Ausstattung und Pflegematerialien. Die Maßnahmen der Infektionskontrolle bei Köser et al. [24] beinhalteten verstärktes Händewaschen, Einsatz persönlicher Schutzausrüstung, fort-

laufende Überprüfung der Compliance, Kohortierung (Patienten), Bewegungseinschränkungen für Personal, Patienten und Ausrüstung innerhalb der Abteilung und ein intensives Reinigungsprogramm. Die NICU wurde für 9 Tage geschlossen (Ausnahme: Notfälle in der Einrichtung; hierdurch mussten 24 Patienten von außerhalb „abgewiesen“ werden). Bei Brennan et al. [28] erfolgte das Ausbruchmanagement nach der bereits zitierten UK Guideline [31].

Bei Scheithauer et al. [15] wurden unmittelbar nach Entdeckung des zweiten besiedelten Kindes (29.10.2011) alle MRSA-kolonisierten Kinder kontaktisoliert (zusätzlich zur Händedesinfektion patientenbezogene Schutzkittel, Einmalhandschuhe und Mund-Nasen-Schutz), die Umgebungsdesinfektion wurde intensiviert und die Eltern der besiedelten Kinder durften gemeinschaftlich genutzte Bereiche der Station (z. B. Elternküche) nicht mehr betreten. Pinto et al. [30] isolierten/

⁴ Letztendlich bei allen Mitarbeitern erfolgreich, eine Pflegekraft mit atopischer Dermatitis wurde erst nach 3 Dekolonisationszyklen MRSA-negativ.

kohortierten die MRSA-positiven Patienten in „demarkierten Bereichen“ (nicht im Einzelzimmer), führten gezielte Schulungen zur Händedesinfektion durch und intensivierten die Umgebungsdesinfektion. Die Compliance bei der Händedesinfektion wurde durch wöchentliche Audits überprüft und stieg von 81 % im September 2011 auf 95 % im Januar 2012. Lediglich eine der in der Umgebung abgenommenen Proben (≥ 50) war positiv (Blutgasmessgerät).

Maßnahmen der Dekolonisierung

Maßnahmen zur Dekolonisation beinhalteten bei Carey et al. [16] die Verabreichung von Mupirocin Nasensalbe dreimal täglich über 7 Tage und das Baden der MRSA-positiven Neugeborenen, die mehr als 1500 g wogen, mit Chlorhexidin (dreimal während der Behandlung mit Mupirocin; Konzentration unklar, wahrscheinlich 0,5 %). Um den Erfolg dieser Interventionen zu dokumentieren, wurden bei allen Neugeborenen wöchentlich Kulturen durchgeführt, bis keine neue Kolonisation mehr während 3 aufeinanderfolgender Surveillanceuntersuchungen entdeckt wurde. Auch bei Murillo et al. [19] wurden die Frühgeborenen und die MRSA-positiven Pflegekräfte dekolonisiert und zwar mit Mupirocin zweimal täglich über 7 Tage. Bei 21 Kindern (91 %) und bei allen 6 betroffenen Pflegekräften war die Dekolonisation nach 7 Tagen, bei 2 Kindern (8,7 %) erst nach 14 Tagen erfolgreich. Bei Zunahme der Transmission von MRSA im November 2004 wurde bei Song et al. [21] initial nur bei Patienten mit Kolonisation/Infektion eine Dekolonisation nasal mit Mupirocin oder Polysporin™ und Waschung von Kindern, älter als 30 Tage oder > 36 Gestationswochen mit Chlorhexidin durchgeführt. Im Dezember 2004 wurden alle Patienten (unabhängig von ihrem Kolonisationsstatus) auf diese Weise dekolonisiert, der Anteil der erfolgreich dekolonisierten Kinder wird nicht mitgeteilt. Bei Heinrich et al. [14] wurden die antiseptischen Waschungen der Frühgeborenen mit Polyhexanid (Sanalind®; verdünnt) einmal täglich durchgeführt, zusätzlich Mupirocin Salbe nasal, dreimal täglich über 5 Tage und bei ausgewähl-

ten Patienten mit persistierender gastrointestinaler Kolonisation Vancomycin oral über 10 Tage zusammen mit Lactobazillus GG Kapseln. Der Anteil der erfolgreich dekolonisierten Frühgeborenen betrug insgesamt 53 % (10/19). Von den gastrointestinal kolonisierten Patienten wurden nur 30 % erfolgreich dekolonisiert (vs. 78 % bei Patienten ohne MRSA-Nachweis im Stuhl; RR=0,39; CI95 0,14–1,06). Vancomycin wurde bei 7 Patienten mit persistierend positiven gastrointestinalen Kulturen verabreicht, lediglich bei einem dieser Kinder war die Dekolonisation erfolgreich.

Ali et al. [22] beschreiben den Verlauf eines Patienten mit MRSA-Infektion, der mehr als 100 Tage nach der Aufnahme intermittierend kolonisiert blieb, trotz dreimaliger Dekolonisationsversuche mit Octenidin (Octenisan®)-Waschung und Mupirocin nasal.

Bei Giuffrè et al. [23] erfolgte bei den MRSA-kolonisierten Kindern kein Dekolonisationsversuch; 10 von 14 Patienten waren bei Entlassung noch MRSA-positiv und wurden offensichtlich nicht weiter nachuntersucht. Brennan et al. [28] dekolonisierten die MRSA-positiven Kinder mit Mupirocin und Octenidin, die Arbeit enthält jedoch (mit Ausnahme des Hinweises auf die nicht gelungene Dekolonisation des Haushaltskontaktes der Indexpflegekraft) keine Angaben zum Erfolg.

Bei den besiedelten Neugeborenen wurde von Scheithauer et al. [15] eine Dekolonisation mit Octenidin-Nasengel und Octenidin-Waschung (Octenisan®) versucht; auch die CPAP-Maske („Pro-ne“) wurde täglich gewechselt. Durch diese Maßnahmen konnte jedoch keines der besiedelten Kinder erfolgreich dekolonisiert werden.

Personaluntersuchung und Vorgehen bei positiven Nachweisen

Carey et al. [16] führten bei persistierender Transmission eines dominierenden Klons gezielte Nasenabstriche beim Personal durch. Bei den Pflegekräften waren 14 von 695 Untersuchungen (2 %) positiv; während der Ausbruchsphasen wurden bei 0,4–2,3 % der Pflegekräfte die relevanten MRSA-Klone nachgewiesen. Bei nachgewiesener Kolonisation wurden die

Pflegekräfte beurlaubt und führten eine Dekolonisation durch (Mupirocin nasal, Duschen mit Chlorhexidin). Nach 2 negativen Kulturergebnissen (Nasenabstriche) durfte die Arbeit am Patienten wieder aufgenommen werden. Bei Mongkolrattanothai et al. [18] waren 13 von 42 untersuchten Pflegekräften (31 %) mit *S. aureus* kolonisiert, davon 10 mit MSSA und 3 (7 %) mit MRSA. Bei 12 Pflegekräften wurde eine Kolonisation nasal nachgewiesen und bei einer Pflegekraft mit positivem MRSA-Nachweis eine Kolonisation nasal sowie der Hand.

Obwohl die Prävalenz einer Kolonisation mit MSSA höher war als mit MRSA, fand sich kein Hinweis auf eine Übertragung von MSSA zwischen Kindern und Pflegekräften. Das Screening von Kontakten während des Ausbruchs bei Murillo et al. [19] zeigte, dass 23 von 248 Patienten (9,3 %) kolonisiert waren und 6 von 175 Pflegekräften (3,4 %) MRSA-positiv waren. Heinrich et al. [14] fanden bei 7 von 142 untersuchten Pflegekräften (4,9 %) mindestens eine positive Kultur des Ausbruchsisolates. Unter den kolonisierten Pflegekräften war auch eine für die Reinigung und Desinfektion (auch von Inkubatoren) verantwortliche Mitarbeiterin; sie litt zudem unter einer chronischen Bronchitis. Diese Mitarbeiterin konnte nicht erfolgreich dekolonisiert werden; ihr wurde über den Betriebsarzt und die Krankenhausadministration ein neuer Arbeitsplatz außerhalb der NICU zugewiesen.

Bei Ali et al. [22] erfolgte zeitnah ein MRSA-Screening des gesamten Personals, aller Patienten und der Eltern der beiden infizierten Kinder. Im weiteren Verlauf wurden auch Haushaltskontakte der positiv getesteten Mitarbeiter untersucht; 4 Pflegekräfte waren MRSA-positiv sowie 2 Haushaltskontakte besiedelter Mitarbeiter. Eine Pflegekraft entwickelte eine Hautinfektion, verursacht durch das PVL-positive Ausbruchsisolat. MRSA-positives Personal und MRSA-positiv Hauskontakte wurden dekolonisiert (auch hierfür gibt es UK Guidelines). Bis nach Abschluss der Behandlung und bis zum Erhalt negativer Testergebnisse waren betroffene Mitarbeiter von der Arbeitsumgebung (teils mehrere Wochen) ausgeschlossen. Als mögliche Infektionsquelle kam am ehesten

Tab. 4 Maßnahmen zur Ausbruchskontrolle

Autor	Fokus Händehygiene	Screening Patienten	Screening Personal	Screening Eltern	Kontaktisolierung/Kohortierung	Dekolonisierung Patienten	Kohortierung Personal	Umgebungsdesinfektion	Aufnahmestopp
Carey et al. [16]	Ja	Ja	Ja	kA	Ja	Ja	kA	Ja	kA
Grub et al. [17]	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
Mongkolrattanothai et al. [18]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	kA	kA	kA
Murillo et al. [19]	Ja	Ja	Ja	kA	Ja	Ja	kA	Ja	kA
Schlebusch et al. [20]	kA	Ja	kA	Ja	Ja	kA	kA	kA	kA
Song et al. [21]	Ja	Ja	Ja	kA	Ja	Ja	Ja	kA	Ja
Heinrich et al. [14]	Ja	Ja	Ja	kA	Ja	Ja	kA	Ja	kA
Ali et al. [22]	kA	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	kA	Ja	kA
Giuffrè et al. [23]	Ja	Ja	Nein	kA	Ja	Nein	Ja	Ja	kA
Köser et al. [24]	Ja	Ja	Ja	kA	Ja	Ja	kA	P	Ja
Nübel et al. [25]	kA	Ja	Ja	Ja	Ja	kA	kA	kA	kA
Pinto et al. [30]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	kA	kA	Ja	kA
Scheithauer et al. [15]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	kA
Brennan et al. [28]	kA	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	kA	Ja	kA

kA keine Angaben

eine Pflegekraft (asymptomatischer Träger) mit epidemiologischer Verbindung zu der South West Pacific Region (Reise zu den Philippinen) infrage. Auch Köser et al. [24] führten ein Personalscreening durch und bei positivem Ergebnis eine Dekolonisation. Bei 3 Mitarbeitern wurde MRSA gefunden, die Isolate unterschieden sich jedoch vom Ausbruchsisolat. Aus epidemiologischen Daten und den Ergebnissen der Gesamtgenomsequenzierung konnten Nübel et al. [25] die nosokomiale MRSA-Ausbreitung näher charakterisieren. Eine Zunahme der Ratio Patienten pro Pflegekraft um 1 erhöhte die Odds Ratio für die Wahrscheinlichkeit einer MRSA-Übertragung jeweils um den Faktor 2,8 (CI95 1,06–9,34).

Bei Brennan et al. [28] waren 2 Pflegekräfte und 1 Kind (einer Pflegekraft) besiedelt. Eine Pflegekraft, die kürzlich nach Indien gereist war und dort stationär behandelt wurde (Geburt eines Kindes), wurde als „Indexfall“ identifiziert. Auch ihr in Indien geborenes Kind war mit dem Isolat kolonisiert und konnte nicht erfolgreich dekolonisiert werden (persistierende MRSA-Kolonisation im Nasopharynx).

Bei Scheithauer et al. [15] wurde das Personalscreening nach Kenntnis der einen positiven Personalprobe auf 50 weitere Pflegemitarbeiter aus Rumänien erweitert (Vestibulum nasi und Rachen).

Die Mitarbeiterin aus Rumänien stammte aus einer Gruppe von weiteren 26 Pflegekräften, die im Sommer 2012 ihre Tätigkeit an der Universitätsklinik aufgenommen hatten. Von diesen 27 waren 6 (22%) MRSA-positiv. Zusätzlich wurden 24 rumänische Pflegekräfte getestet, die sich zu diesem Zeitpunkt noch in einem Vorbereitungskurs für die Tätigkeit im Klinikum befanden. Von diesen waren 3 (13%) MRSA-positiv. Von den insgesamt 9 MRSA-Isolaten gehörten 7 zum *spa*-Typ 127 oder waren eng mit diesem verwandt (*spa*-Typ 321). Diese auch in der PFGE-Testung nahezu identischen *spa*-Typen gehören in der MLST zur Gruppe 1 und entsprechen den in Rumänien am zweithäufigsten nachgewiesenen MRSA. In Deutschland wurden sie bisher nur sehr selten nachgewiesen [32]. Die MRSA-positiven Pflegekräfte wurden erfolgreich dekolonisiert (89% nach einem Zyklus, 100% nach 2 Zyklen). Alle aus rumänischen Kliniken stammenden Pflegekräfte erhielten nun eine systematische Hygieneschulung unter Hinzuziehung eines Dolmetschers.

Das medizinische Personal der NICU ($n=146$) und auch der Geburtshilfe/Anästhesie ($n=83$) wurde bei Pinto et al. [30] ebenfalls auf MRSA untersucht und im Falle einer Kolonisation dekolonisiert (Mupirocin Nasensalbe, Triclosan 1% Waschlotion für 5 Tage). Von 146

im Verlauf getesteten Mitarbeitern der NICU waren 4 kolonisiert (2,7%), unter den Geburtshelfern/Anästhesisten waren 2 MRSA-positiv (2,4%). Lediglich bei einem der 4 MRSA-positiven Mitarbeitern der NICU wurde das Ausbruchsisolat nachgewiesen; dieser Mitarbeiter hatte zuvor 2 MRSA-positive Neugeborene betreut.

Eine Übersicht über die Maßnahmen zur Ausbruchskontrolle zeigt die **Tab. 4**.

Diskussion

Die bestmögliche Strategie zur Prävention und Kontrolle von *S. aureus*-Ausbrüchen bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen wird immer noch kontrovers diskutiert [12, 13]. Eine kritische Analyse von Ausbruchsberichten, fokussiert auf die NICU, kann hier von Nutzen sein [1]. Das Problem ist ein sehr ernstes: Pinto et al. [30] und auch andere Autoren [20, 33] deuten auf die potenziell tödlichen Verläufe einer MRSA-Infektion bei sehr unreifen Frühgeborenen hin. Der Nachweis der Expression von Pantone-Valentine-Leukozidin (PVL), der in Deutschland insgesamt noch selten [34] vor allem bei bestimmten epidemischen caMRSA-Isolaten vorkommt, könnte ein unabhängiger Risikofaktor für besonders schwerwiegende klinische Manifestationen bei Frühgeborenen sein [35], letzt-

Infobox Gastmeier et al.: Outbreaks in neonatal intensive care units – They are not like others

In einer systematischen Review untersuchten Gastmeier et al. [1] Unterschiede zwischen in der medizinischen Fachliteratur publizierten nosokomialen Infektionsausbrüchen in neonatologischen Intensivpflegestationen (NICUs) und Intensivstationen anderer Fachgebiete (andere ICUs, auch für Erwachsene). Dazu führten sie am 25. Juli 2005 eine Suche in der Outbreak Database (<http://www.outbreak-database.com>) durch. Die Outbreak Database enthält systematisch aufbereitete Informationen aus im Volltext zugänglichen Publikationen über nosokomiale Ausbrüche und wurde zur Unterstützung des Ausbruchmanagements in medizinischen Einrichtungen etabliert [82]. Letztendlich wurden 276 Ausbrüche in NICUs mit 453 Ausbrüchen in anderen ICUs verglichen. Demnach stammten 38 % aller Berichte aus ICUs, gespeichert in der Outbreak Database zum Zeitpunkt der Abfrage, aus NICUs. Die wichtigsten Zielparameter waren dabei die Spezies des Infektionserregers (Ausbruchsisolat), Art der Infektion, gemeinsame Infektionsquelle (falls nachgewiesen), Maßnahmen zur Unterbrechung der Ausbrüche, Nachweis des Ausbruchsisolates beim Personal und Mortalität.⁵

Die bei Ausbrüchen in NICUs am häufigsten isolierten Infektionserreger waren *Klebsiella* spp. [$n=56$ (20%), davon 14 ESBL-Bildner], gefolgt von *Staphylococcus* spp. [$n=44$ (16%), davon $n=27$ MRSA] und *Serratia* spp. [$n=33$ (12 %)]. Enterobacteriaceae als Gruppe (*Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia* spp., *Salmonella* spp., *Citrobacter* spp.) verursachten insgesamt 53 % der hier analysierten Ausbrüche in NICUs; hingegen wurden Enterobacteriaceae bei anderen ICUs nur in 20 % aller Ausbrüche gefunden, häufigste Erreger in anderen ICUs waren Staphylokokken [$n=91$ (20%), davon 72 MRSA]. Zwischen Ausbrüchen in NICUs und solchen in anderen ICUs gab es signifikante Unterschiede in Bezug auf die Art der nosokomialen Infektionen. Aus NICUs wurde am häufigsten über Blutstrominfektionen (Sepsis) berichtet (NICUs 63 % vs. andere ICUs 47 %; $p<0,001$), gefolgt von gastrointestinalen Infektionen (NICUs 21 % vs. andere ICUs 10 %; $p<0,001$), ZNS-Infektionen (NICUs 20 % vs. andere ICUs 4 %; $p<0,001$), Pneumonien (NICUs 19 % vs. andere ICUs 32 %; $p<0,001$) und „HNO Infektionen plus Konjunktivitis“ (NICUs 15 % vs. andere ICUs 2 %; $p<0,001$). Ausbrüche von postoperativen Wundinfektionen machten nur 4 % aller Berichte von NICUs vs. 22 % der Berichte von anderen ICUs aus ($p<0,001$).

Im Mittel wurde das Ausbruchsisolat in den NICUs pro Ausbruch bei 23,9 Patienten nachgewiesen (von im Mittel 13,7 bei *Acinetobacter* spp. bis 37,3 bei *S. aureus*). Die berichtete Mortalität variierte je nach Infektionserreger und lag im Durchschnitt bei 6,4 %. Eine Mortalität über 10 % wurde bei Infektionen durch *Klebsiella* spp. (12 %), *Pseudomonas* spp. (11 %), *Salmonella* spp. (13 %) und *Candida* spp. (11 %) beobachtet. Nur 26 % der NICU-Ausbrüche (ebenso nur 26 % aller Berichte aus anderen ICUs) wurden systematisch in einer Fall-Kontroll-Studie oder Kohortenstudie aufgearbeitet [83]. Bei 62 % der Ausbrüche in NICUs und bei 68 % der analysierten Ausbrüche aus anderen ICUs wurden die Erreger genotypisiert. In 49 % der Ausbrüche in den NICUs und 38 % der Ausbrüche in anderen ICUs wurde keine gemeinsame Infektionsquelle identifiziert ($p=0,005$); in den NICUs fand sich eine gemeinsame Quelle in 5,8 % in kontaminierten Arzneimitteln oder Infusaten (vs. 1,5 %; $p=0,002$), bei anderen ICUs stammten die Erreger häufiger aus der Umgebung der Patienten. In 44 % der NICU-Ausbrüche wurde ein Personalscreening durchgeführt. Die Zahl der pro Ausbruch positiv getesteten Mitarbeiter lag im Mittel bei 1,8 (0,2 bei *Acinetobacter* spp. bis 4,1 bei *S. aureus*). Von allen NICU-Ausbrüchen waren 11 % mit einem besiedelten oder infizierten Mitarbeiter des Behandlungsteams assoziiert⁷ (vs. 8 % bei anderen ICUs; n. s.⁸). Die Ausbruchskontrolle erfolgte in der Regel durch ein Maßnahmenbündel.

Ein Screening aller Patienten (66 vs. 48 %), die Intensivierung der Händehygiene (53 % vs. 34 %), Isolierung oder Kohortierung der besiedelten oder infizierten Patienten (50 % vs. 34 %) und der Einsatz patientenbezogener Schutzkittel (30 % vs. 22 %) wurden in NICUs signifikant häufiger implementiert als in anderen ICUs. 16 % der NICUs und 13 % der anderen ICUs mussten im Verlauf des Ausbruchs vorübergehend für Aufnahmen geschlossen werden [84]. Nach Auffassung der Autoren unterliegen diese Daten einem reporting bias, z. B. durch die vorrangige Publikation von Ausbrüchen mit großer Patientenzahl oder einem multiresistenten Erreger. Sie stellen demnach nur die „Spitze des Eisbergs“ dar.

endlich ist dies jedoch noch nicht ausreichend untersucht [36, 37]. Eine Familienanamnese mit rezidivierenden Abszessen bei mehreren Familienmitgliedern sollte den verantwortlichen Neonatologen hellhörig machen; allerdings kommt die PVL-Expression bei *S. aureus* auch ohne Methicillinresistenz vor [38].

Bei Frühgeborenen mit MRSA-Pneumonie und/oder MRSA-Sepsis ist auch eine zeitnah begonnene, adäquate Antibiotikatherapie (z. B. Vancomycin mit Talspiegelkontrolle >10 µg/ml, Linezolid, ggf. Clindamycin bei caMRSA) oft nicht ausreichend für einen günstigen Ausgang der Infektion [39, 40]. MRSA-Infektionen tre-

ten selten [41] auch bei Patienten auf, die zuvor im MRSA-Screening negativ waren [40]. Insofern sind die Ergebnisse des Kolonisationscreenings allein nicht ausschlaggebend für die Wahl der im Fall einer Late-onset Sepsis empirisch (kalkuliert) verabreichten Antibiotika [42, 43].

Gastmeier et al. haben in ihrer Analyse von 276 NICU-Ausbrüchen (darunter 44 Ausbrüche durch *S. aureus* inklusive 27 Ausbrüche durch MRSA) darauf hingewiesen, dass die systematische Aufarbeitung von Ausbruchsberichten nicht nur zu einem abstrakten Erkenntnisgewinn, sondern zu einer Verbesserung der Ausbruchsprävention führen muss [1]. Genau mit dieser Intention wird im Unterschied zur Übersicht von Gastmeier et al. (■ **Infobox**) in der hier vorliegenden Arbeit detailliert auf die Ergebnisse einzelner Ausbruchsberichte eingegangen.

Bei der Betrachtung der klinischen Manifestationen (Anteil der Patienten mit einer Infektion im Verlauf) ist eine durch

S. aureus verursachte Konjunktivitis in Bezug auf den klinischen Schweregrad und das Management natürlich nicht mit einer schweren Haut- und Weichteilinfektion, einer beatmungsassoziierten Pneumonie oder einer Sepsis gleichzusetzen. Die Erregerdiagnostik bei Konjunktivitis kann allerdings sowohl für die lokale oder systemische Behandlung zielführend sein als auch Hinweise auf einen Infektionsausbruch ergeben.

In den meisten NICUs, in denen es zu MSSA-/MRSA-Ausbrüchen kam, war zuvor kein routinemäßig durchgeführtes Kolonisationscreening (z. B. bei Aufnahme/bei Übernahme aus einem anderen Krankenhaus und anschließend wöchentlich) etabliert. Wenn es einerseits möglich ist, einen relevanten Anteil (z. B. etwa 50 %) aller MRSA-kolonisierten Frühgeborenen zu dekolonisieren [14, 19, 44], dadurch deren Risiko für eine konsekutive nosokomiale MRSA-Infektion sinkt [19, 45, 46] und es andererseits möglich ist, die nosokomiale MRSA-Transmission

⁵ Anteil der in zeitlichem Kontext des Ausbruchs verstorbenen Kinder, kausaler Zusammenhang mit der Infektion nicht immer eindeutig.

⁶ Alle Prozentangaben wurden zur besseren Lesbarkeit auf- oder abgerundet.

⁷ Kausaler Zusammenhang nicht immer eindeutig.

⁸ n. s. = nicht signifikant.

durch gezielte Hygienemaßnahmen einzudämmen [12, 13, 47] (■ **Tab. 4**), dann sind dies wichtige Argumente für ein generelles MRSA-Screening in dieser besonders vulnerablen Patientengruppe [9, 10].

Ein Aufnahmescreening allein [48] ist hier ebenso wenig zielführend wie das Warten auf klinische Isolate im Zusammenhang mit einer nosokomialen MRSA-Infektion [49]. In den hier vorgestellten Ausbruchsberichten fand sich in bis zu 56 % eine gastrointestinale MRSA-Kolonisation (Nachweis im Stuhl oder Analabstrich) [14]. Dies ist verglichen mit erwachsenen Patienten ein sehr hoher Anteil [50, 51], ähnlich hohe gastrointestinale Kolonisationsraten wurden bisher nur in einer Studie auf einer pädiatrischen Intensivstation beschrieben [52]. Ein lediglich auf die Nasenvorhöfe und den Nasopharynx begrenztes Screening hätte 19 % aller persistierenden MRSA-Kolonisationen (>4 Wochen positiv) „verpasst“.

Anscheinend sind die zusätzlich auch gastrointestinal besiedelten Kinder schwieriger zu dekolonisieren und orales Vancomycin scheint hier nicht von Nutzen zu sein [14]. Insofern sollten im Rahmen des MRSA-Screenings je ein Abstrich von Rachen und Nasenvorhof und ein (natürlich atraumatischer) Analabstrich erfolgen. Bei Neugeborenen bietet sich außerdem ein Nabelabstrich an [53].

In Deutschland unterscheidet sich die Situation grundlegend von einigen Regionen in den USA. Hier werden MRSA in NICUS bislang nur vergleichsweise selten nachgewiesen [54, 55] und es kommt nicht in gleichem Ausmaß wie in den USA zu einem externen Eintrag von caMRSA z. B. über die Eltern oder das Personal in die NICU [16, 35, 56]. Charakteristisch für die US-amerikanische Studie von Carey et al. [16] ist der *reaktive* Ansatz von Kontrollmaßnahmen „erst bei klinisch begründetem Verdacht auf einen Ausbruch und Nachweis der Klonalität des Erregers“. Möglicherweise hätte ein Großteil der nosokomialen Transmissionen und Infektionen in dieser NICU durch ein konsequentes wöchentliches MRSA-Screening aller Patienten mit anschließender Kontaktisolierung der MRSA-positiven Kinder verhindert werden können [57]. Die Autoren ziehen sich auf den Standpunkt zurück, dass auch in den aktuel-

len Empfehlungen der Fachgesellschaften viele Aspekte der MRSA-Surveillance und -Kontrolle auf NICUs nicht mit evidenzbasierten Hinweisen „geregelt“ seien [13]. Im Unterschied zu der Studie von Carey et al. [16] wurde in der Untersuchung von Song et al. [21] das generelle Screening (erst mit kulturellen Methoden, dann mittels PCR) proaktiv mit Kontrollmaßnahmen kombiniert. Weitere Besonderheiten sind die Kontaktisolierung von Neuaufnahmen, bis das Ergebnis des MRSA-Screenings bekannt war, und die Kohortierung des Personals. Die Autoren erklären den Nutzen des PCR-basierten MRSA-Screenings weniger mit dem Zeitvorteil, sondern vielmehr mit der höheren Sensitivität der PCR.

In der retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von Nübel et al. [25] zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine MRSA-Übertragung ausgehend von „unbekannt MRSA-positiven“ Patienten in der Station, nicht aber von „bekannt MRSA-positiven“ Patienten. Dies spricht für den Nutzen eines Screenings und auch für die Effektivität der Isolierungsmaßnahmen [58].

In allen hier referierten Ausbrüchen gelang letztendlich die Eindämmung durch ein komplexes Maßnahmenbündel. Weitere Hinweise für den Nutzen des Screenings und der Kontaktisolierung bietet auch eine Studie von Morioka et al. [45]. Sie beschreibt den positiven Effekt einer präemptiven Kontaktisolierung aller Neuzugänge, die von außen in die NICU verlegt wurden (MRSA-Hochprävalenzland Japan). Die Kontaktisolierung wurde erst aufgehoben, wenn das MRSA-Aufnahmescreening negative Resultate ergab. Durch die Einführung dieser Präventionsstrategie wurde die Inzidenzdichte nosokomialer MRSA-Transmissionen halbiert (von 3,5/1000 auf 1,3/1000 Patiententage; $p < 0,001$).

Wie kommt es, dass trotz Kontaktisolierung weitere Übertragungen stattfinden können? Dies untersuchten Geva et al. [59] in einer großen US-amerikanischen NICU (48 Behandlungsplätze in 24 Zimmern; Boston, Massachusetts) mit den Methoden einer Netzwerkanalyse. Dabei wurden alle MRSA-kolonisierten Kinder mit anderen, zur gleichen Zeit auf der Station behandelten Kindern in Beziehung gesetzt. Auf dieser Sta-

tion wurde schon seit 1999 bei allen neonatologischen Patienten bei Aufnahme und anschließend einmal wöchentlich nach einer MRSA-Besiedlung gesucht. Von 2620 untersuchten Neugeborenen (75 % aller Aufnahmen) waren 135 (5 %) MRSA-positiv, von denen es bei 11 % im Verlauf zu einer MRSA-Infektion kam. MRSA-besiedelte oder -infizierte Kinder wurden kontaktisoliert (Händedesinfektion, patientenbezogene Schutzmittel, Einmalhandschuhe, Umgebungsdesinfektion) und ggf. kohortiert. Handelte es sich um Mehrlinge, von denen nur eines besiedelt war, verblieben die anderen Geschwister im gleichen Raum und wurden ebenfalls kontaktisoliert. Die Wahrscheinlichkeit einer MRSA-Übertragung war signifikant größer,

- wenn auf der Station ein MRSA-kolonisiertes Kind lag (OR 2,03; CI95 1,85–2,23; $p < 0,001$)
- bei Mehrlingen (OR 8,0; CI95 5,4–14,8; $p < ,001$)
- wenn 2 Patienten über mindestens 2 Schichten von der gleichen Intensivpflegekraft gepflegt wurden (OR 1,43; CI95 1,14–1,80; $p = 0,002$)

Wenn die MRSA-Kolonisation eines Kindes durch das Screening bekannt war und dieses Kind kontaktisoliert werden konnte, sank für die zur gleichen Zeit behandelten Kinder die Wahrscheinlichkeit einer Kontaktübertragung (OR 0,65; CI95 0,53–0,85; $p < 0,001$).

Geva et al. bestätigen mit diesen komplexen Analysen die klinische Erfahrung, dass auch unter einer Kontaktisolierung MRSA-Übertragungen stattfinden, z. B. wenn es sich um Mehrlinge handelt [60] oder es aus Gründen der Personalknappheit nicht möglich ist, zusammen mit den Patienten auch das Personal zu kohortieren. Auch bei Lepelletier et al. kam es erst zu einer anhaltenden Kontrolle des MRSA-Ausbruchs, als das Personal in Anhängigkeit vom MRSA-Status der Patienten ebenfalls kohortiert wurde [49].

Offensichtlich wird von vielen Neonatologen auch bei sehr unreifen MRSA-kolonisierten Frühgeborenen eine Dekolonisation versucht; randomisierte kontrollierte Studien hierzu liegen nicht vor. Invasive Beatmung und wahrscheinlich auch ein Nasen-CPAP erschweren die

Dekolonisation [15]. Da Chlorhexidin potenziell toxisch für die unreife Haut ist und von Früh- und Neugeborenen systemisch resorbiert wird [61, 62], wird seine Anwendung bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen vonseiten der KRINKO nicht empfohlen [8]. Dies steht in deutlichem Widerspruch zu der in einigen US-amerikanischen Zentren geübten Praxis, selbst Frühgeborene (z. B. ab 28 Schwangerschaftswochen) regelmäßig mit chlorhexidinhaltigen Tüchern zu „waschen“ [63, 64], zum Beispiel um hierdurch die Rate an katheterassoziierten Blutstrominfektionen zu senken (siehe auch Studie aus UK; Sethi et al. [65]). Die Studie von Murillo et al. spricht für ein MRSA-Screening und für den zeitnahen Einsatz von Mupirocin zur nasalen Dekolonisation [19]. Andererseits zeigte bei Lepelletier et al. [49] der ungezielte Einsatz von Mupirocin bei Patienten und Mitarbeitern keinen nachhaltigen Effekt auf die MRSA-Übertragung.

Milstone et al. [64] beobachteten in ihrer NICU (Baltimore, Maryland, USA) zwischen 2002 und 2007 eine mittlere jährliche Zunahme von *S.-aureus*-Infektionen um 54 %, die vor allem auf einer Zunahme von MRSA-Infektionen beruhte. Diese Entwicklung konnte durch die Einführung eines generellen MRSA-Screenings, die Kontaktisolation und Kohortierung aller MRSA-positiven Patienten und durch ihre Dekolonisierung aufgehalten werden. In ihrem Artikel von 2010 vergleichen Milstone et al. den Verlauf von 16 Patienten mit Dekolonisierung (v. a. Mupirocin Nasensalbe, bei 5/16 auch mit mindestens einem Chlorhexidinbad [66]) mit 8 MRSA-positiven Patienten, die nicht dekolonisiert wurden. Während einer Beobachtungszeit von insgesamt 615 Tagen kam es zu 4 MRSA-Infektionen, und zwar eine in der Mupirocin-Gruppe und 3 in der nicht dekolonisierten Gruppe (1/16 vs. 3/8, 6 % vs. 38 %, $p=0,09$; IRR 0,08; CI95 0,002–1,03). Von besonderem Interesse an der Beobachtungsstudie von Murillo et al. [19] ist, dass nach Implementierung eines Routinescreenings im gesamten Jahr 2006 keine MRSA-Infektionen auftraten (insgesamt 14 MRSA-positive Kinder unter 734 Aufnahmen; 1,9 %), da alle Kinder erfolgreich mit Mupirocin dekolonisiert wer-

den konnten. Eine mögliche Erklärung für den hohen Erfolg der Dekolonisation mit Mupirocin ist die frühe Erkennung der MRSA-Besiedlung durch das Routinescreening (niedrige Keimzahl? Noch keine gastrointestinale Kolonisation?).

Unklar bleibt auch der Nutzen einer begleitenden antibiotischen Behandlung bei den gastrointestinal mit MRSA kolonisierten Früh- und Neugeborenen [14].

In mehreren der hier zusammengefassten MRSA-Ausbrüchen wurde MRSA beim Personal der NICU nachgewiesen [15, 19, 22, 28]. Tatsächlich kam es bei Scheithauer et al. [15] auch nach Implementierung der intensivierten Barrieremaßnahmen trotz einer außerordentlich hohen Compliance bei der Händedesinfektion zu weiteren nosokomialen Transmissionen, wahrscheinlich weil die kolonisierte Pflegekraft erst im Verlauf als mögliche Quelle für das Ausbruchsisolat identifiziert wurde. Eine solche Situation (MRSA-Ausbruch, der sich mit den üblichen Hygienemaßnahmen nicht erfolgreich kontrollieren lässt) oder auch ein epidemiologisch aufgezeigter Zusammenhang der Übertragung zu bestimmten Mitarbeitern [13, 67, 68] sollte ein MRSA-Screening des Personals nach sich ziehen [47, 69].

Aufgrund der besonderen Gefährdung der NICU-Patienten [41, 70] ist darüber hinaus eine frühzeitige Untersuchung des Personals mit direktem Patientenkontakt zu erwägen [71], insbesondere, wenn es sich um ein caMRSA-Isolat mit PVL-Expression handelt [12, 30, 46, 72, 73]. Das Pflegepersonal kann in der Regel erfolgreich dekolonisiert werden [47, 74], was auch die hohen Erfolgsraten dieser Maßnahme bei Scheithauer et al. und anderen Autoren zeigen [15, 19, 75].

Die Intensivierung der hygienischen Händedesinfektion (Schulung, Audits, Dokumentation und Rückmeldung der Compliance) ist ein unabdingbarer Bestandteil der Ausbruchskontrolle, da die kontaminierten Hände des Pflegepersonals/der Ärzte (oder über die Hände kontaminierte Gegenstände, Oberflächen, Arzneimittel) als wahrscheinlichste Vehikel der MRSA-Transmission zwischen verschiedenen Patienten der gleichen NICU angenommen werden [13, 18, 46]. Als singuläre Maßnahme zur Eindämmung

der nosokomialen MRSA-Übertragung ist dies jedoch sicher nicht ausreichend.

Darauf weisen auch Berichte über MRSA-Ausbrüche in Abteilungen mit sehr hoher Compliance bei der Händedesinfektion hin [15, 30, 49].

Erstaunlich an den hier analysierten Ausbrüchen sind die relativ seltenen Nachweise von MRSA im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen [76, 77]. Möglicherweise liegt dies daran, dass zum einen die Händehygiene-Compliance bei NICU-Personal vergleichsweise hoch ist [29], zum anderen eine regelmäßige gezielte Desinfektion von Handkontaktflächen erfolgt [8]. Andererseits kann eine Kontamination an bestimmten kritischen Kontrollpunkten der Versorgung (wie z. B. ein Blutgasanalysegerät [30] oder ein Rucksack mit Erstversorgungsequipment für den Kreißsaal [15] möglicherweise die MRSA-Übertragung auf mehrere Patienten nach sich ziehen.

Auch wenn der konkrete Nutzen einzelner Maßnahmen im Nachhinein nicht mehr genau charakterisiert werden kann, ist die zeitnahe Implementierung eines Maßnahmenbündels (siehe **Übersicht 1**) entscheidend für die rasche Eindämmung.

Berichte über zu zögerliche, schrittweise Implementierung von Kontrollmaßnahmen zeigen einen ausbleibenden Erfolg mit der Konsequenz weiterer Übertragungen und Infektionen [49, 78, 79]. Betriebswirtschaftliche Vorbehalte aufgrund des kurzfristig drastisch erhöhten Aufwandes (Screening, Umgebungsuntersuchung, zusätzliches Personal usw.) können einem konsequenten Ausbruchmanagement nicht entgegenstehen, denn nur wenige Situationen sind langfristig kostenintensiver und belastender [3] als ein unzureichend kontrollierter nosokomialer Infektionsausbruch in einer NICU. Neben dem Mehraufwand zur Diagnostik und Therapie nicht verhinderter nosokomialer MRSA-Infektionen (komplizierter, oft deutlich verlängerter Intensivaufenthalt) geht es auch um die Neubelegung von NICU-Behandlungsplätzen, die durch MRSA-kolonisierte oder -infizierte Patienten „blockiert“ werden [24]. Spätestens ein vorübergehender oder anhaltender Aufnahmestopp [21] führt in Level 1 NICUs zu gravierenden Einnahmeverlus-

Übersicht 1 Beispiel für ein Maßnahmenbündel zur Kontrolle von MSSA-/MRSA-Ausbrüchen in der neonatologischen Intensivpflegestation (NICU)

Alle hier genannten Maßnahmen werden mündlich und schriftlich angeordnet, ihre Umsetzung muss zudem vor Ort durch die Stationsleitung (Ärzte, Pflege) und das Hygienefachpersonal überprüft und sichergestellt werden.

Meldung an das Gesundheitsamt, Konstitution eines Ausbruchsteam [85]

Information und Schulung des Personals, zeitnahe Rückmeldung aller Zwischenstände

Intensivierung der Händehygiene

Screening aller aktuell auf der Station befindlichen Patienten (auch solcher, die vorübergehend in eine andere Abteilung verlegt wurden, z. B. Herzchirurgie): Aufnahmescreening, Screening einmal pro Woche (Nasenvorhof, Rachen, perianal, Wunden, bei Beatmung Trachealsekret, falls verfügbar)

Kontaktisolierung/Kohortierung aller MRSA-positiven Patienten in einem separaten Behandlungszimmer

Überprüfung und Aufstockung der verfügbaren Personalressourcen (ggf. auch gezielte Entlastung des Pflegepersonals von pflegefernen Arbeiten), wenn möglich: Kohortierung des Personals

Gezielte Umgebungsuntersuchung durch das Hygienefachpersonal

Intensivierung der Umgebungsdesinfektion (Frequenz, Schulung und Audit des Reinigungspersonals)

Überprüfung aller vorhandenen SOPs und deren Umsetzung z. B. für

- Zubereitung und Applikation von Medikamenten (i.v., oral)
- Präventionsbündel für gefäßkatheterassoziierte Infektionen
- Umgang mit Muttermilch und Formula-Nahrung
- Aufbereitung von Medizinprodukten (auch: Inkubatoren!)
- Reinigung und Umgebungsdesinfektion
- Ablauf der Erstversorgung im Kreißsaal/OP, Patiententransporte

Strikter Patientenbezug aller Pflegematerialien, Medizinprodukte und der oralen Medikamente

Mündliche und schriftliche Information der Eltern, keine sonstigen Besucher

Untersuchung des MRSA-Status bei den Eltern besiedelter Kinder

Untersuchung des MRSA-Status beim Personal (mit direktem und indirektem Patientenkontakt)

Dekolonisation der besiedelten Patienten (falls möglich) sowie der besiedelten Eltern und Mitarbeiter aus dem Behandlungsteam

Aufnahmestopp, falls die vorhandenen Ressourcen sonst nicht zur Kontrolle des Ausbruchs ausreichen oder wenn es trotz der genannten Maßnahmen zu weiteren Übertragungen kommt

ten in einer Größenordnung von mehreren 100.000 € [57, 78, 80].

Ein ganz wesentlicher Bestandteil des Gesamtkonzeptes muss die gezielte, inhaltlich und sprachlich angemessene mündliche und schriftliche Information der Eltern (caregiver) sein [81]. Allein die Mitteilung des erstmaligen Nachweises einer MRSA-Besiedlung kann erhebliche Ängste und Irritationen bei den Angehörigen eines Frühgeborenen auslösen.

Die genauere Charakterisierung des Ausbruchsisolates mit molekularbiologischen Methoden hilft, den Ausbruchsverdacht zu belegen oder ggf. auch unterschiedliche MRSA-Klone zu differenzieren (parallele Transmissionsketten nachzuweisen) [25, 30]. Köser et al. [24]

konnten durch Gesamtgenomsequenzierung der Isolate die Infektion eines zuvor bereits MRSA-kolonisierten Patienten durch ein weiteres (distinktes) MRSA-Isolat zeigen, dass MRSA-positive Patienten nur dann in einer Kohorte isoliert werden sollten, wenn es sich um ein höchstwahrscheinlich oder gesichert identisches MRSA-Isolat handelt. Das Ergebnis der Gesamtgenomsequenzierung lag nach 1,5 Tagen vor, die Kosten wurden von den Autoren pro Sequenzierung mit 150 \$ angegeben (was den Kosten von 2 Cepheid Xpert® PCR-Untersuchungen entsprach). Die Autoren prognostizieren, dass die Kosten und die „Turnaround time“ bei einem routinemäßigen Einsatz dieser neuen Methode deutlich sinken

werden. Zusätzlich war es ebenfalls mithilfe einer Genomsequenzierung möglich, ein „Resistom“ der Isolate zu erstellen, das sehr gut mit der *in vitro* Empfindlichkeit übereinstimmte. Möglicherweise liegt hier die Zukunft der MRSA-Typisierung auch und besonders im Falle eines Ausbruchs [25].

In 3 der hier referierten Studien wies die molekulargenetische Typisierung der Isolate zudem auf eine bestimmte geografische Herkunft des MRSA-Klons hin [15, 22, 28]. Aufgrund der höheren Mobilität (z. B. Fernreisen) oder enger Kontakte zu Fernreisenden oder Menschen mit Migrationshintergrund können durch das besiedelte medizinische Personal MRSA-Isolate in NICUs eingebracht werden, die in der entsprechenden Region sonst nie oder nur äußerst selten vorkommen [32]. Hier kann ggf. die Typisierung auch Hinweise auf eine Quelle beim Personal geben.

Der Mangel an hoch qualifiziertem Intensivpflegepersonal auf deutschen NICUs wird sich bis 2016 durch die Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur 1:1 Pflege im neonatologischen Intensivpflegebereich dramatisch zuspitzen, sodass Krankenhausadministratoren gezwungen sein werden, qualifiziertes Pflegepersonal aus anderen Ländern anzuwerben [15]. Hierüber muss auch die Hygienekommission der Klinik/die Krankenhaushygiene vorab informiert werden. Neue qualifizierte Mitarbeiter aus anderen Ländern sollten vor Beginn ihrer klinischen Tätigkeit eine systematische Hygieneschulung nach deutschen Standards erhalten und auf eine Besiedlung mit MRSA untersucht werden.

Ohne die Berechtigung des Präventionszieles „Nosokomiale Transmissionen und Infektionen durch MRSA reduzieren“ infrage zu stellen, darf Folgendes nicht übersehen werden: Auch die Kolonisation und Infektion (v. a. Blutstrom- und Haut-/Weichteilinfektionen) mit methicillinsensiblen *S. aureus* (MSSA) stellt für sehr unreife Frühgeborene ein erhebliches Risiko dar [41, 65]. Die Transmission von MSSA muss ebenfalls auf einer NICU durch gezielte Hygienemaßnahmen unterbunden werden. In einer aktuellen Übersicht zum NeoKISS Modul findet sich MSSA in 10 % aller la-

borbestätigten Sepsisepisodes, MRSA nur in 1 % [55]. Sethi et al. [65] berichten vom Erfolg ihres MRSA-Kontrollprogramms in einer großen Neonatologie in Leeds (UK), beobachten aber gleichzeitig, dass 27 von insgesamt 38 MSSA-Bakteriämien (2008–2013) bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter <28 Wochen auftraten. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von anderen Arbeitsgruppen gemacht; „späte“ *S. aureus*-Infektionen bei älteren Frühgeborenen oder reifen Neugeborenen sind hingegen häufiger postoperative Wundinfektionen [35, 41].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. A. Simon

Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße, Gebäude 9
66421 Homburg/Saar
Arne.Simon@uks.eu

Danksagung. Die Autoren dieses Beitrages sind den Mitgliedern der Arbeitsgruppe neonatologische Intensivmedizin der KRINIKO zu außerordentlichem Dank für ihre ehrenamtliche Arbeit verpflichtet: Dr. Jürgen Christoph, Hannover, Prof. Dr. Christof Dame, Berlin, Dr. Tim Eckmanns, Berlin, Prof. Dr. Barbara Gärtner, Homburg, Dr. Christine Geffers, Berlin, Dr. Christian Gille, Tübingen, Priv. Doz. Dr. Christoph Härtel, Lübeck, Dr. Sebastian Haller, Berlin, Prof. Dr. Dominik Hartl, Tübingen, Dr. Matthias Marschal, Tübingen, Prof. Dr. Andreas Müller, Bonn, Priv. Doz. Dr. med. Lutz von Müller, Homburg

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Kraus-Haas, M. Mielke und A. Simon geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Gastmeier P, Loui A, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Zuschneid I, Sohr D, Behnke M, Obladen M, Vonberg RP, Ruden H (2007) Outbreaks in neonatal intensive care units – they are not like others. *Am J Infect Control* 35:172–176
- Adams-Chapman I (2012) Long-term impact of infection on the preterm neonate. *Semin Perinatol* 36:462–470
- Gastmeier P (2014) *Serratia marcescens*: an outbreak experience. *Front Microbiol* 5:81
- Tuffs A (2011) Poor hospital hygiene is blamed for deaths of three babies in Bremen. *BMJ* 343:d7396
- Tuffs A (2012) Neonatal ward in Bremen is closed down again after two more deaths of babies. *BMJ* 344:e1680
- Gortner L, Borkhardt A, Reiss I (2000) Consequences of scientific reports of complications. *Lancet* 356:2015
- Reiss I, Borkhardt A, Fussle R, Sziegoleit A, Gortner L (2000) Disinfectant contaminated with *Klebsiella oxytoca* as a source of sepsis in babies. *Lancet* 356:310
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (2007) Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 50:1265–1303
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (2012) Ergänzende Empfehlung (2012) zur „Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g“ (2007). *Epid Bull* 2:13–15
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (2013) Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygiene- und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen – Ergänzende Empfehlung der KRINIKO beim Robert Koch-Institut, Berlin, zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g aus dem Jahr 2007 und 2012. *Epid Bull* 42:421–433
- Simon A, Tenenbaum T (2013) Surveillance of multidrug-resistant gram-negative pathogens in high-risk neonates – does it make a difference? *Pediatr Infect Dis J* 32:407–409
- Christoph J, Dame C, Eckmanns T, Gärtner B, Geffers C, Gille C, Haertel C, Haller S, Hartl D, Kraus-Haas M, Marschal M, Müller A, von Müller L, Simon A (2013) Risikocharakterisierung intensivmedizinisch behandelter Früh- und Neugeborener und Daten zur Ist-Situation in deutschen neonatologischen Intensivpflegestationen 2013 – Fachliche Erläuterungen zu folgender Empfehlung: Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygiene- und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen – Ergänzende Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINIKO) beim Robert Koch-Institut, Berlin zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g aus dem Jahr 2007 und 2012. *Epid Bull* 42 (Suppl)
- Gerber SI, Jones RC, Scott MV, Price JS, Dworkin MS, Filippelli MB, Rearick T, Pur SL, McAuley JB, Lavin MA, Welbel SF, Garcia-Houchins S, Bova JL, Weber SG, Arnoff PM, Englund JA, Gavin PJ, Fisher AG, Thomson RB, Vescio T, Chou T, Johnson DC, Fry MB, Molloy AH, Bardowski L, Noskin GA (2006) Management of outbreaks of methicillin-resistant staphylococcus aureus infection in the neonatal intensive care unit: a consensus statement. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27:139–145
- Heinrich N, Mueller A, Bartmann P, Simon A, Bierbaum G, Engelhart S (2011) Successful management of an MRSA outbreak in a neonatal intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30:909–913
- Scheithauer S, Trepels-Kotteck S, Hafner H, Keller D, Ittel T, Wagner N, Heimann K, Schoberer M, Schwarz R, Haase G, Waitschies B, Orlikowsky T, Lemmen S (2014) Healthcare worker-related MRSA cluster in a German neonatology level III ICU: a true European story. *Int J Hyg Environ Health* 217:307–311
- Carey AJ, Della-Latta P, Huard R, Wu F, Graham PL 3rd, Carp D, Saiman L (2010) Changes in the molecular epidemiological characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:613–619
- Grub C, Holberg-Petersen M, Medbo S, Andersen BM, Syversen G, Melby KK (2010) A multidrug-resistant, methicillin-susceptible strain of *Staphylococcus aureus* from a neonatal intensive care unit in Oslo, Norway. *Scand J Infect Dis* 42:148–151
- Mongkolrattanothai K, Mankin P, Cranston J, Gray BM (2010) Molecular surveillance of *Staphylococcus aureus* colonization in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 38:660–663
- Murillo JL, Cohen M, Kreiswirth B (2010) Results of nasal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* during a neonatal intensive care unit outbreak. *Am J Perinatol* 27:79–81
- Schlebusch S, Price GR, Hinds S, Nourse C, Schooneveldt JM, Tilse MH, Liley HG, Wallis T, Bowling F, Venter D, Nimmo GR (2010) First outbreak of PVL-positive nonmultiresistant MRSA in a neonatal ICU in Australia: comparison of MALDI-TOF and SNP-plus-binary gene typing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29:1311–1314
- Song X, Cheung S, Klontz K, Short B, Campos J, Singh N (2010) A stepwise approach to control an outbreak and ongoing transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 38:607–611
- Ali H, Nash JQ, Kearns AM, Pichon B, Vasu V, Nixon Z, Burgess A, Weston D, Sedgwick J, Ashford G, Muhschlegel FA (2012) Outbreak of a South West Pacific clone Pantone-Valentine leucocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a UK neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 80:293–298
- Giuffrè M, Cipolla D, Bonura C, Geraci DM, Aleo A, Di Noto S, Nociforo F, Corsello G, Mammìna C (2012) Epidemic spread of ST1-MRSA-IVa in a neonatal intensive care unit, Italy. *BMC Pediatr* 12:64
- Koser CU, Holden MT, Ellington MJ, Cartwright EJ, Brown NM, Ogilvy-Stuart AL, Hsu LY, Chewapreecha C, Croucher NJ, Harris SR, Sanders M, Enright MC, Dougan G, Bentley SD, Parkhill J, Fraser LJ, Betley JR, Schulz-Trieglaff OB, Smith GP, Peacock SJ (2012) Rapid whole-genome sequencing for investigation of a neonatal MRSA outbreak. *N Engl J Med* 366:2267–2275
- Nubel U, Nachtnebel M, Falkenhorst G, Benzler J, Hecht J, Kube M, Brocker F, Moelling K, Bührer C, Gastmeier P, Piening B, Behnke M, Dehnert M, Lauer F, Witte W, Eckmanns T (2013) MRSA transmission on a neonatal intensive care unit: epidemiological and genome-based phylogenetic analyses. *PLoS ONE* 8:e54898
- Layer F, Werner G, Cuny C, Strommenger B (2013) Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland – Update 2011/2012. *Epid Bull* 21:187–193
- D'Souza N, Rodrigues C, Mehta A (2010) Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with emergence of epidemic clones of sequence type (ST) 22 and ST 772 in Mumbai, India. *J Clin Microbiol* 48:1806–1811

28. Brennan GJ, Shore AC, Corcoran S, Tecklenborg S, Coleman DC, O'Connell B (2012) Emergence of hospital- and community-associated panton-valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* genotype ST772-MRSA-V in Ireland and detailed investigation of an ST772-MRSA-V cluster in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 50:841–847
29. Scheithauer S, Oude-Aost J, Heimann K, Haefner H, Schwanz T, Waitschies B, Kampf G, Orlikowsky T, Lemmen SW (2011) Hand hygiene in pediatric and neonatal intensive care unit patients: daily opportunities and indication- and profession-specific analyses of compliance. *Am J Infect Control* 39:732–737
30. Pinto AN, Seth R, Zhou F, Tallon J, Dempsey K, Tracy M, Gilbert GL, O'Sullivan MV (2013) Emergence and control of an outbreak of infections due to Pantone-Valentine leukocidin positive, ST22 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 19:620–627
31. PVL Sub-Group of the Steering Group on Healthcare Associated Infection (2008) Guidance on the diagnosis and management of PVL-associated *Staphylococcus aureus* infections (PVL-SA) in the UK. Health Protection Agency, London, United Kingdom. http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1218699411960. Zugriffen: 14. Juni 2013
32. Grundmann H, Aanensen DM, van den Wijngaard CC, Spratt BG, Harmsen D, Friedrich AW (2010) Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Med* 7:e1000215
33. McAdams RM, Ellis MW, Trevino S, Rajnik M (2008) Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Int* 50:810–815
34. Schaumburg F, Kock R, Mellmann A, Richter L, Hasenberger F, Kriegeskorte A, Friedrich AW, Gatermann S, Peters G, von Eiff C, Becker K (2012) Population dynamics among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Germany during a 6-year period. *J Clin Microbiol* 50:3186–3192
35. Carey AJ, Duchon J, Della-Latta P, Saiman L (2010) The epidemiology of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit, 2000–2007. *J Perinatol* 30:135–139
36. Kuint J, Barzilai A, Regev-Yochay G, Rubinstein E, Keller N, Maayan-Metzger A (2007) Comparison of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia to other staphylococcal species in a neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr* 166:319–325
37. Sax H, Posfay-Barbe K, Harbarth S, Francois P, Touveneau S, Pessoa-Silva CL, Schrenzel J, Dharan S, Gervais A, Pittet D (2006) Control of a cluster of community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonatology. *J Hosp Infect* 63:93–100
38. Arbeitsgruppe MRSA der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projektes (2014) Umgang mit MRSA-Nachweisen bei ansonsten gesunden Kindern ohne Infektionszeichen (Neugeborene und ambulantes Betreuungsumfeld). *Hygiene Medizin* 39:344–357
39. McAdams RM, Mazuchowski E, Ellis MW, Rajnik M (2005) Necrotizing staphylococcal pneumonia in a neonate. *J Perinatol* 25:677–679
40. Yee-Guardino S, Kumar D, Abughali N, Tuohy M, Hall GS, Kumar ML (2008) Recognition and treatment of neonatal community-associated MRSA pneumonia and bacteremia. *Pediatr Pulmonol* 43:203–205
41. Dolapo O, Dhanireddy R, Talati AJ (2014) Trends of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in a neonatal intensive care unit from 2000–2009. *BMC Pediatr* 14:121
42. Tripathi N, Cotten CM, Smith PB (2012) Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 39:61–68
43. Stockmann C, Spigarelli MG, Campbell SC, Constance JE, Courter JD, Thorell EA, Olson J, Sherwin CM (2014) Considerations in the pharmacologic treatment and prevention of neonatal sepsis. *Paediatr Drugs* 16:67–81
44. Kim YH, Chang SS, Kim YS, Kim EA, Yun SC, Kim KS, Pi SY (2007) Clinical outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-colonized neonates in the neonatal intensive care unit. *Neonatology* 91:241–247
45. Morioka I, Yahata M, Shibata A, Miwa A, Yokota T, Jikimoto T, Nakamura M, Lee JJ, Yoshida H, Yamada H, Arakawa S, Iijima K (2013) Impact of pre-emptive contact precautions for outborn neonates on the incidence of healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission in a Japanese neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 84:66–70
46. Nelson MU, Gallagher PG (2012) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 36:424–430
47. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (2014) Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 57:696–732
48. Myers PJ, Marciniak J, David MZ, Zychowski DL, Boyle-Vavra S, Weber S, Daum RS (2011) Universal admission screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a level III neonatal intensive care unit: the first 9 months. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32:398–400
49. Lepelletier D, Corvec S, Caillon J, Reynaud A, Roze JC, Gras-Leguen C (2009) Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit: which measures for which success? *Am J Infect Control* 37:195–200
50. Klotz M, Zimmermann S, Opper S, Heeg K, Mutters R (2005) Possible risk for re-colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by faecal transmission. *Int J Hyg Environ Health* 208:401–405
51. Acton DS, Plat-Sinnige MJ, van Wamel W, de Groot N, van Belkum A (2009) Intestinal carriage of *Staphylococcus aureus*: how does its frequency compare with that of nasal carriage and what is its clinical impact? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28:115–127
52. Thorburn K, Taylor N, Saladi SM, van Saene HK (2006) Use of surveillance cultures and enteral vancomycin to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a paediatric intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 12:35–42
53. Rosenthal A, White D, Churilla S, Brodie S, Katz KC (2006) Optimal surveillance culture sites for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in newborns. *J Clin Microbiol* 44:4234–4236
54. Geffers C, Gastmeier P (2011) Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int* 108:87–93
55. Geffers C, Haller S, Heller G, Gortner L, Göpel W, Bühner C (2014) Nosokomiale Infektionen bei Neugeborenen – Wo stehen wir in Deutschland? *Monatsschr Kinderheilkd* 162:385–393
56. Gregory ML, Eichenwald EC, Puopolo KM (2009) Seven-year experience with a surveillance program to reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 123:e790–796
57. Karchmer TB, Durbin LJ, Simonton BM, Farr BM (2002) Cost-effectiveness of active surveillance cultures and contact/droplet precautions for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 51:126–132
58. Landelle C, Pagani L, Harbarth S (2013) Is patient isolation the single most important measure to prevent the spread of multidrug-resistant pathogens? *Virulence* 4:163–171
59. Geva A, Wright SB, Baldini LM, Smallcomb JA, Safran C, Gray JE (2011) Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a large tertiary NICU: network analysis. *Pediatrics* 128:e1173–1180
60. Morel AS, Wu F, Della-Latta P, Cronquist A, Rubenstein D, Saiman L (2002) Nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a mother to her preterm quadruplet infants. *Am J Infect Control* 30:170–173
61. Chapman AK, Aucott SW, Gilmore MM, Advani S, Clarke W, Milstone AM (2013) Absorption and tolerability of aqueous chlorhexidine gluconate used for skin antiseptics prior to catheter insertion in preterm neonates. *J Perinatol* 33:768–771
62. Chapman AK, Aucott SW, Milstone AM (2012) Safety of chlorhexidine gluconate used for skin antiseptics in the preterm infant. *J Perinatol* 32:4–9
63. Quach C, Milstone AM, Perpete C, Bonenfant M, Moore DL, Perreault T (2014) Chlorhexidine bathing in a tertiary care neonatal intensive care unit: impact on central line-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35:158–163
64. Milstone AM, Budd A, Shepard JW, Ross T, Aucott S, Carroll KC, Perl TM (2010) Role of decolonization in a comprehensive strategy to reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the neonatal intensive care unit: an observational cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:558–560
65. Sethi K, McKechnie L (2014) PC.28 changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* in neonatal intensive care unit (NICU) at Leeds, 2008–2013. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 99(Suppl 1):A45
66. Milstone AM, Elward A, Song X, Zerr DM, Orscheln R, Speck K, Obeng D, Reich NG, Coffin SE, Perl TM (2013) Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet* 381:1099–1106
67. Bertin ML, Vinski J, Schmitt S, Sabella C, Danziger-Isakov L, McHugh M, Procop GW, Hall G, Gordon SM, Goldfarb J (2006) Outbreak of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in a Neonatal Intensive Care Unit Epidemiologically linked to a healthcare worker with Chronic Otitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27:581–585

68. Stein M, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Kohelet D, Schwartz O, Agmon O, Somekh E (2006) An outbreak of new, nonmultidrug-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain (sccmec type iii_a variant-1) in the neonatal intensive care unit transmitted by a staff member. *Pediatr Infect Dis J* 25:557–559
69. Hawkins G, Stewart S, Blatchford O, Reilly J (2011) Should healthcare workers be screened routinely for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? A review of the evidence. *J Hosp Infect* 77:285–289
70. Park DA, Lee SM, Peck KR, Joo EJ, Oh EG (2013) Impact of methicillin-resistance on mortality in children and neonates with *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Infect Chemother* 45:202–210
71. Grant PS, Charns LG, Rawot BW, Benedetti SG (2008) Consideration to culture health care workers related to increased methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* activity in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 36:638–643
72. David MD, Kearns AM, Gossain S, Ganner M, Holmes A (2006) Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: nosocomial transmission in a neonatal unit. *J Hosp Infect* 64:244–250
73. Healy CM, Hulten KG, Palazzi DL, Campbell JR, Baker CJ (2004) Emergence of new strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 39:1460–1466
74. Vonberg RP, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Zuschneid I, Ruden H, Behnke M, Gastmeier P (2006) How often do asymptomatic healthcare workers cause methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreaks? A systematic evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27:1123–1127
75. Albrich WC, Harbarth S (2008) Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? *Lancet Infect Dis* 8:289–301
76. Kramer A, Schwebke I, Kampf G (2006) How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 6:130
77. Dancer SJ (2008) Importance of the environment in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. *Lancet Infect Dis* 8:101–113
78. Song X, Perencevich E, Campos J, Short BL, Singh N (2010) Clinical and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization or infection on neonates in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:177–182
79. Haley RW, Cushion NB, Tenover FC, Bannerman TL, Dryer D, Ross J, Sanchez PJ, Siegel JD (1995) Eradication of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections from a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 171:614–624
80. Schultz ED, Tanaka DT, Goldberg RN, Benjamin DK Jr., Smith PB (2009) Effect of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in the neonatal intensive care unit on total hospital cost. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30:383–385
81. Sengupta A, Rand C, Perl TM, Milstone AM (2011) Knowledge, awareness, and attitudes regarding methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among caregivers of hospitalized children. *J Pediatr* 158:416–421
82. Vonberg RP, Weitzel-Kage D, Behnke M, Gastmeier P (2010) Worldwide outbreak database: the largest collection of nosocomial outbreaks. *Infection* 39:29–34
83. Stone SP, Cooper BS, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, Duckworth G, Lai R, Ebrahim S, Brown EM, Wiffen PJ, Davey PG (2007) The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection. *J Antimicrob Chemother* 59:833–840
84. Hansen S, Stamm-Balderjahn S, Zuschneid I, Behnke M, Ruden H, Vonberg RP, Gastmeier P (2007) Closure of medical departments during nosocomial outbreaks: data from a systematic analysis of the literature. *J Hosp Infect* 65:348–353
85. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (2002) Ausbruchmanagement und strukturiertes Vorgehen bei gehäuftem Auftreten nosokomialer Infektionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz* 45:180–186