

Bundesgesundheitsbl 2018 · 61:543–552  
<https://doi.org/10.1007/s00103-018-2728-9>  
 Online publiziert: 9. April 2018  
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein  
 Teil von Springer Nature 2018, korrigierte  
 Publikation April 2018



Christian Dohle<sup>1,2</sup> · Gerit Korr<sup>3,4</sup> · Michael Friedrichs<sup>1</sup> · Volker Kullmann<sup>1</sup> · Mei-Lin Tung<sup>1</sup> · Martin Kaase<sup>5,6</sup> · Holger Rüssmann<sup>7</sup> · Dagmar Sissolak<sup>8,9</sup> · Dirk Werber<sup>10</sup> · Laura Becker<sup>11</sup> · Stephan Fuchs<sup>11</sup> · Yvonne Pfeifer<sup>11</sup> · Torsten Semmler<sup>11</sup> · Gudrun Widders<sup>8</sup> · Tim Eckmanns<sup>3</sup> · Guido Werner<sup>11</sup> · Edith Zill<sup>12</sup> · Sebastian Haller<sup>3</sup>

<sup>1</sup> MEDIAN Klinik Berlin-Kladow, Berlin, Deutschland

<sup>2</sup> Centrum für Schlaganfallforschung Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

<sup>3</sup> Abteilung für Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut (RKI), Berlin, Deutschland

<sup>4</sup> Postgraduiertenausbildung für angewandte Epidemiologie (PAE), Robert Koch-Institut (RKI), Berlin, Deutschland

<sup>5</sup> Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhausreger, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Ruhr Universität Bochum, Bochum, Deutschland

<sup>6</sup> Zentralabteilung Krankenhaushygiene und Infektiologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

<sup>7</sup> Institut für Mikrobiologie, Immunologie und Laboratoriumsmedizin, HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin, Deutschland

<sup>8</sup> Gesundheitsamt Berlin-Spandau, Berlin, Deutschland

<sup>9</sup> Gesundheitsamt Berlin-Mitte, Berlin, Deutschland

<sup>10</sup> Infektionsschutz beim Landesamt für Gesundheit und Soziales (Lageso), Berlin, Deutschland

<sup>11</sup> Abteilung für Infektionskrankheiten, Robert Koch-Institut (RKI), Wernigerode, Deutschland

<sup>12</sup> Medizinisches Versorgungszentrum Labor 28 GmbH, Berlin, Deutschland

## Effektives Management eines Ausbruchs mit multiresistenten *Klebsiella pneumoniae* in der Neurorehabilitation

### Einleitung

Die Zahl der mit multiresistenten Erregern (MRE) besiedelten Patienten in Deutschland steigt. Mit abnehmenden Verweildauern in Akuthäusern nehmen die Rehabilitationseinrichtungen einen größeren Stellenwert in der Krankenversorgung ein [1] und sind zunehmend ebenfalls von der Problematik der MRE betroffen. Querschnittsuntersuchungen ermittelten eine Prävalenz von MRE in rehabilitativen Einrichtungen von 8–10% [2–4].

Dabei stellt die Neurorehabilitation in Deutschland einen Sonderfall dar, da dort auch intensiv- und beatmungspflichtige Patienten in einem Rehabilitationssetting versorgt werden. Um die Bandbreite der Behandlungsaufträge abbilden zu können, wurde in Deutschland das neurologische Phasenmodell definiert, nach

welchem Patienten den Rehabilitationsphasen B (intensiv- und überwachungs-pflichtige Patienten), C (kooperative Patienten mit aber noch hohem pflegerischen Aufwand) oder D (medizinische Rehabilitation) zugeordnet werden [5]. Die Patienten der verschiedenen Rehabilitationsphasen unterscheiden sich dabei nicht nur durch den Unterstützungsbedarf aufgrund des neurologischen Defizits, sondern auch durch die Zahl der zu versorgenden Devices (Beatmung, Trachealkanüle, Nasensonde, Katheter etc.; [6]). Speziell in der Phase B mit einem hohen Anteil von mit multiplen Antibiotika vorbehandelten Patienten liegt die MRE-Prävalenz mit bis zu 23% deutlich höher als in Rehabilitationseinrichtungen anderer Indikationen [7–10]. Besiedelte Patienten haben im Vergleich zu nichtbesiedelten eine höhere Komorbidität und ein

schlechteres Behandlungsergebnis, auch bei gleicher Intensität der Therapien [9].

Relevant für das Hygienemanagement ist, dass die Patienten über mehrere Wochen bis Monate in verschiedenen Bereichen behandelt werden [11]. Dies betrifft neben der pflegerischen Versorgung auch die rehabilitativen Interventionen, die z. B. im Bereich der Physiotherapie teilweise mit 2 oder noch mehr Personen und/oder gerätegestützt erfolgen [12, 13]. Eine strenge Isolierung von MRE-Patienten, die aus krankenhaushygienischer Sicht sinnvoll erscheinen kann, kollidiert in diesen Fällen teilweise mit den Zielen des rehabilitativen Aufenthalts.

*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ist ein Gram-negatives Stäbchenbakterium der Familie der Enterobacteriaceae. Klebsiellen gehören zur normalen menschlichen Darmmikrobiota, können aber fakultativ pathogen wirken.

Extended Spectrum Beta-Lactamasen (ESBL) sind plasmidcodierte Enzyme, die eine Resistenz gegenüber den meisten Beta-Lactamantibiotika vermitteln. Die auf andere Erreger übertragbaren Plasmide wurden bisher ausschließlich in Gram-negativen Erregern gefunden, neben *K. pneumoniae* zum Beispiel auch in *K. oxytoca*, *Escherichia coli* und *Serratia* spp. ESBL-*K. pneumoniae* sind weltweit für nosokomiale Infektionen verantwortlich. Risikofaktoren für eine Kolonisation sind z. B. Antibiotikatherapie oder längerer Krankenhausaufenthalt [14]. *K. pneumoniae* werden besonders häufig im Rahmen von meist prolongiert verlaufenden Ausbrüchen nachgewiesen [6, 15, 16].

Die nachfolgend beschriebene Rehabilitationsklinik führte entsprechend den gesetzlichen Vorgaben nach § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Surveillance auf Krankheitserreger mit speziellen Resistenzen und Multi-resistenzen durch. Im Mai 2015 wurde eine Häufung von ESBL-*K. pneumoniae*-Nachweisen auf der Beatmungsstation der Neurorehabilitation festgestellt. Das örtlich zuständige Gesundheitsamt wurde informiert und ein Ausbruchsteam etabliert. Im vorliegenden Beitrag wird das systematische Vorgehen und die gelungene Implementierung von Infektionsschutz- und Präventionsmaßnahmen beispielhaft vorgestellt. Zudem werden die Besonderheiten eines nosokomialen Ausbruchs in der Neurorehabilitation dargestellt.

## Methoden

### Setting

Es handelt sich um eine Rehabilitationsklinik mit 202 belegbaren Betten, davon 160 in der Neurologie mit den neurologischen Rehabilitationsphasen B (Frührehabilitation mit und ohne Beatmung), C (weiterführende Rehabilitation) und D (medizinische Rehabilitation; [5]). Der beschriebene Ausbruch konzentrierte sich auf 2 Stationen der neurologischen Frührehabilitation: eine Intensivstation mit 18 Betten mit Beatmungsmöglichkeit und eine Station mit 17 Betten mit Zentralmonitoring, meist

für Patienten mit Trachealkanüle. Beide Stationen verfügten über jeweils eigene pflegerische und therapeutische Teams. Zudem verfügte das Haus über insgesamt 6 neurologisch belegte periphere Stationen (hier: P1 bis P6) mit jeweils maximal 23 Betten zur Versorgung von Patienten ohne Monitorpflichtigkeit. Diese Stationen waren nach Unterstützungsbedarf der Patienten gruppiert. Auf jeweils 2 Stationen befanden sich Patienten mit hoher (Phase B/C), mäßiger (Phase C/D) und geringer (Phase D) Hilfsbedürftigkeit, mit jeweils abnehmender Quote von Magensonden und Harnkathetern. Patienten wurden mit Erreichen bestimmter Rehabilitationsziele (z. B. Beatmungsentwöhnung) im Haus weiterverlegt. Die Belegung der Stationen mit Patienten in verschiedenen Rehabilitationsphasen änderte sich im Verlauf des Ausbruchsgeschehens leicht, um die Kohortierungsmaßnahmen aufzufangen.

### Falldefinitionen

**Bestätigter Fall.** Patient mit Nachweis von ESBL-*K. pneumoniae* und stationärem Aufenthalt auf den Stationen der neurologischen Frührehabilitation zwischen dem 01.04.2015 und dem 23.06.2016 (Ausbruchsende) und mikrobiologisch gesicherter Zugehörigkeit zum Ausbruchsklon (Cluster 1).

**Wahrscheinlicher Fall.** Patient mit Nachweis von ESBL-*K. pneumoniae* und stationärem Aufenthalt auf den Stationen der neurologischen Frührehabilitation zwischen dem 01.04.2015 und dem 23.06.2016, sofern keine Erregertypisierung durchgeführt werden konnte.

**Infektion.** Durch Arzt diagnostizierte klinische Zeichen einer Infektion, z. B. Harnwegsinfektion oder Pneumonie, zum Zeitpunkt des Erstnachweises von ESBL-*K. pneumoniae* oder im Verlauf, sofern durch die behandelnden Ärzte ESBL-*K. pneumoniae* als Infektionsursache angenommen wurde.

**Kolonisation.** Alle Fälle, bei denen ESBL-*K. pneumoniae* nachgewiesen wurden,

aber keine Infektion im Sinne der o. g. Definition vorlag.

### Fallsuche

Als Reaktion auf die in der Surveillance festgestellte Häufung von ESBL-*K. pneumoniae*-Nachweisen wurde Anfang Juni 2015 ein wöchentliches Screening aller Patienten auf den Stationen der neurologischen Frührehabilitation eingeführt. Das Screening erfolgte zunächst nur tracheal und/oder über den Urinkatheter und wurde ab August 2015 auf ein Rektalscreening erweitert. Seitdem wurde zudem ein Aufnahmescreening bei allen neu auf die Beatmungsstation aufgenommenen Patienten durchgeführt.

Um zu ermitteln, ob es auch außerhalb der Beatmungs- und Monitorstationen zu Übertragungen des Ausbruchserregers gekommen war, wurden im November 2015, Januar 2016 und April 2016 Prävalenzscreenings mittels Rektalabstrichen im gesamten Bereich der neurologischen Rehabilitation durchgeführt. Bei weiteren positiven Fällen wurde auf einer peripheren Station (P1) zwischen April 2016 und Juni 2016 ebenfalls ein wöchentliches Rektalscreening etabliert.

### Labormethoden

Die kulturelle Isolierung, Erregerbestimmung und Resistenztestung erfolgte durch das mikrobiologische Labor der Klinik. Zur Anzucht wurde der Selektivagar ChromID® von Biomérieux verwendet. Darauf angezüchtete Erreger wurden biochemisch identifiziert und mittels MALDI-TOF differenziert. Anschließend erfolgte die Bestimmung der mittleren Hemmkonzentrationen (MHK; Erstellung des AntibioGRAMMs) mittels des automatisierten BD-Phoenix™-Systems. Die Colistinresistenz wurde mittels Mikrobouillonverdünnungstest nach EUCAST nachgewiesen. Ab Juni 2015 wurden ESBL-*K. pneumoniae*-Isolate mittels Puls-Feld-Gelelektrophorese (PFGE) nach Makrorestriktion mit dem Restriktionsenzym XbaI typisiert. Ab Anfang August 2015 erfolgte die Bestimmung von Pulsotypen (durch PFGE abgrenzbare Ausbruchsstämme) durch

Bundesgesundheitsbl 2018 · 61:543–552 <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2728-9>  
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018

C. Dohle · G. Korr · M. Friedrichs · V. Kullmann · M.-L. Tung · M. Kaase · H. Rüssmann · D. Sissolak · D. Werber · L. Becker · S. Fuchs · Y. Pfeifer · T. Semmler · G. Widders · T. Eckmanns · G. Werner · E. Zill · S. Haller

## Effektives Management eines Ausbruchs mit multiresistenten *Klebsiella pneumoniae* in der Neurorehabilitation

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Neben Akutkliniken sind auch Rehabilitationskliniken zunehmend von der Problematik der multiresistenten Erreger betroffen. Lange Verweildauern und hohe Behandlungsintensitäten stellen dabei besondere Herausforderungen an die Hygiene dar.

**Material und Methoden.** Systematische Untersuchung eines Ausbruchs mit „Extended Spectrum Beta-Lactamasen“-*Klebsiella pneumoniae* (ESBL-*K. pneumoniae*) in einer Neurorehabilitationsklinik. Gesicherter Fall: Patient mit einem ESBL-*K. pneumoniae*-Nachweis im Ausbruchszeitraum und Zugehörigkeit zum Ausbruchsklon, wahrscheinlicher Fall: kein typisiertes Isolat, aber epidemiologischer Link zum Ausbruchsgeschehen. Insgesamt 53 ESBL-*K. pneumoniae*-Isolate wurden

mittels Next Generation Sequencing (NGS) typisiert. Umgebungsuntersuchungen wurden durchgeführt und ein systematisches Screening wurde implementiert. Neben einer Stärkung der Standardhygiene wurde eine Kohortierung von Patienten mit ESBL-*K. pneumoniae* veranlasst.

**Ergebnisse.** Insgesamt wurden 30 gesicherte und 6 wahrscheinliche Fälle dem Ausbruchsgeschehen zugeordnet (Cluster 1, ST15). In der Typisierung konnten 2 weitere Cluster identifiziert werden: Cluster 2 (ST405) bei 7 Patienten und Cluster 3 (ST414) bei 8 Patienten. Bei 2 Patienten entwickelte der Ausbruchsstamm ST15 weitere Antibiotikaresistenzen (Colistin bzw. Carbapenem). ESBL-*K. pneumoniae* wurde in Umgebungsuntersuchungen nicht

identifiziert. Der Ausbruch konnte nach strikter Kohortierung beendet werden.

**Diskussion.** Die Erregerausbreitung erfolgte vermutlich von Mensch zu Mensch. Die Übertragungswahrscheinlichkeit stieg mit dem Grad der Interventionsintensität, während die Infektionsrate durch die Morbidität der Patienten bedingt war. Die Identifikation eines Ausbruchsklons mit Entwicklung zusätzlicher Antibiotikaresistenzen und die Entdeckung weiterer Cluster demonstrieren die Relevanz einer Erregertypisierung und eines effektiven Ausbruchsmanagements.

### Schlüsselwörter

Ausbruch · *Klebsiella pneumoniae* · Neurorehabilitation · Typisierung · NGS

## Effective management of an outbreak with multiresistant *Klebsiella pneumoniae* in a neurorehabilitation unit

### Abstract

**Background.** In addition to acute care hospitals, rehabilitation centres are increasingly confronted with multi-resistant pathogens. Long durations of stay and intensive treatments impose special hygienic challenges.

**Material and methods.** We investigated an extended spectrum beta-lactamase-*Klebsiella pneumoniae* (ESBL-*K. pneumoniae*) outbreak in a neurorehabilitation centre. We defined confirmed cases as patients who stayed in the centre during the outbreak period and from whom ESBL-*K. pneumoniae* was isolated with the outbreak sequence type. Probable cases had an epidemiological link to at least one confirmed case but no isolate for typing. Next generation sequencing (NGS) was performed

on 53 isolates from patients. Environmental sampling was performed. Systematic microbiological screening was implemented and ESBL-*K. pneumoniae*-positive patients were cohorted in a designated ward.

**Results.** We identified 30 confirmed and 6 probable cases. NGS revealed three genetic clusters: Cluster 1 – the outbreak cluster – with isolates of 30 cases (sequence type ST15), Cluster 2 with 7 patients (ST405) and Cluster 3 with 8 patients (ST414). In two patients, the outbreak strain developed further antibiotic resistance, one with colistin resistance and the other carbapenem resistance. The outbreak ceased after strict isolation measures.

**Discussion.** Epidemiology and NGS results paired with the effectiveness of cohorting

suggest that transmission occurred mainly from person to person in this outbreak. There was an apparent association of the probability to acquire ESBL-*K. pneumoniae* and treatment intensity, whereas infection rate was related to morbidity. The identification of the outbreak clone and additional clusters plus the development of additional antibiotic resistance shows the relevance of NGS and highlights the need for timely and efficient outbreak management.

### Keywords

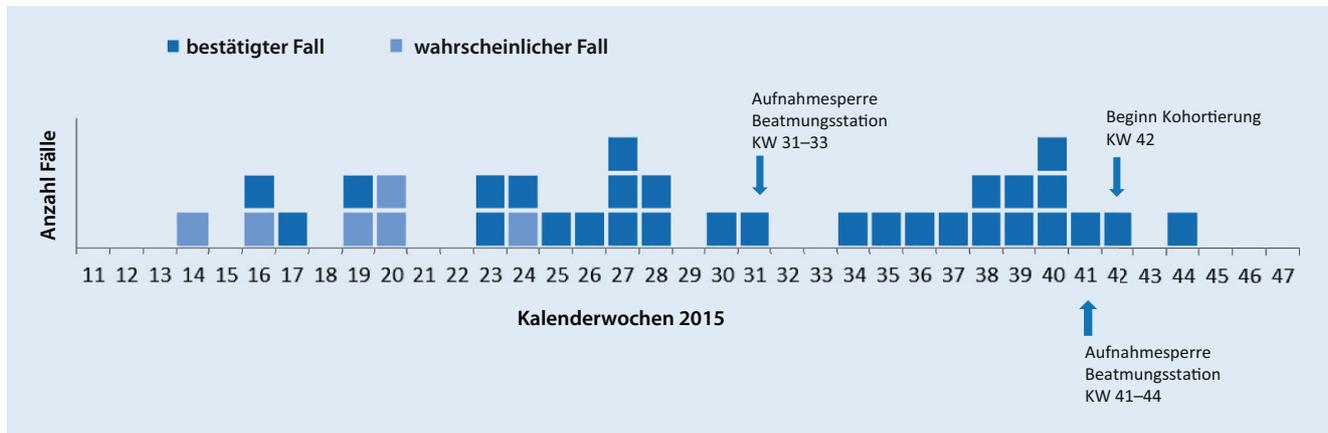
Outbreak · *Klebsiella pneumoniae* · Neurorehabilitation · Typing · NGS

das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Gram-negative Krankenhauserreger in Bochum. Zudem erfolgte eine retrospektive Typisierung der Stämme, von denen noch Proben im Routinelabor verfügbar waren. Nach den Kriterien von Tenover [17] wurde beurteilt, inwieweit die eingesendeten Isolate einem Stamm zuzuordnen waren. In der Datenbank des NRZ wurde nach denselben

Pulsotypen gesucht, um auszuschließen, dass es einen Zusammenhang mit einem weiteren Ausbruch gab (Fallsuche außerhalb der Klinik).

Isolate wurden zudem mittels Next Generation Sequencing (NGS) charakterisiert. Basierend auf der genomischen DNS wurden mittels Nextera XT (Illumina) Sequenzierbibliotheken erstellt, die im *Paired-end*-Modus (2 × 300 bp)

auf dem Illumina-Miseq-Gerät mittels v3-Chemie sequenziert wurden. Die Rohdaten wurden anhand üblicher Qualitätsstandards geprüft und mittels Trimmomatic prozessiert. Die Rekonstruktion der Genomsequenzen erfolgte mittels *Mapping* (BWA-SW Version 0.7.13-r1126, Standardparameter) gegen das Referenzgenom von *K. pneumoniae* PMK-1 (NZ\_CP008929). Variatio-



**Abb. 1** ▲ Verteilung der wahrscheinlichen ( $n=6$ ) und bestätigten ( $n=29$ ) ESBL-*K.-pneumoniae*-Fälle des Clusters 1 nach Datum des Erstnachweises in 2015. Bei dem letzten Fall (36. Fall) wurde erstmalig im Februar 2016 der Ausbruchsstamm nachgewiesen, ist daher hier nicht dargestellt. Intensivierung des Screenings im September 2015, im August 2015 und Oktober 2015 wurden Aufnahmesperren verhängt. Ab Oktober 2015 Kohortenisolierung aller Patienten mit ESBL-*K.-pneumoniae*-Nachweis

nen und Einzelbasenaustausche (*Single Nucleotide Polymorphisms*; SNPs) wurden mittels Varscan v2.3 ermittelt und mittels SNP-Filter (Version 2.2.0) gefiltert. Basierend auf den identifizierten SNP-Positionen wurde ein Maximum-Likelihood-Phylogeniebaum berechnet unter Nutzung der Software RAxML (Version 8.2.7, Model GTR GAMMA, 100 Bootstraps). Die Genomsequenz von *K. oxytoca* KONIH1 (Accession: CP008788) wurde als „outgroup“ verwendet, um den Baum zu „rooten“. Für alternative Analysen wurden die getrimmten Rohdaten ohne Referenz mittels A5-miseq (Version 20150522) referenzfrei rekonstruiert. Aus diesen Daten wurden Resistenzgene mittels ResFinder-Software detektiert und MLST-Typen mittels MLST-Finder abgeleitet [18].

### Umgebungsuntersuchungen, Stationsbegehungen

Im Juni und Juli 2015 wurden wiederholt Umgebungsuntersuchungen auf den betroffenen Stationen durchgeführt. Dabei wurden mögliche Quellen und Vehikel untersucht, wie z. B. Laryngoskope und Bronchoskope. Stationsbegehungen und Auswertungen der erhobenen Befunde fanden regelmäßig durch das Gesundheitsamt statt. Im Oktober und November 2015 erfolgten Begehungen der betroffenen Stationen und die Analyse der Ausbruchsuntersuchungen im Bei-

sein von Mitarbeitern des Robert Koch-Institutes (RKI).

### Datenerhebung, Dateneingabe, Datenanalyse

Für eine Fallliste wurden Daten zur Demografie, zum Klinikaufenthalt, zu den mikrobiologischen Untersuchungen und dem klinischen Verlauf erhoben. Eine Darstellung der Fallzahlen über die Zeit wurde angelegt (Abb. 1) und zur besseren Visualisierung von Infektionsketten in Raum und Zeit wurde eine Zeitschiene erstellt (Abb. 2).

### Ethik

Da die Datenerhebungen im Rahmen einer Ausbruchsuntersuchung durchgeführt wurden, war ein Ethikvotum nicht notwendig. Die Untersuchung erfolgte entsprechend den Vorgaben in § 25 Abs. 1 des IfSG.

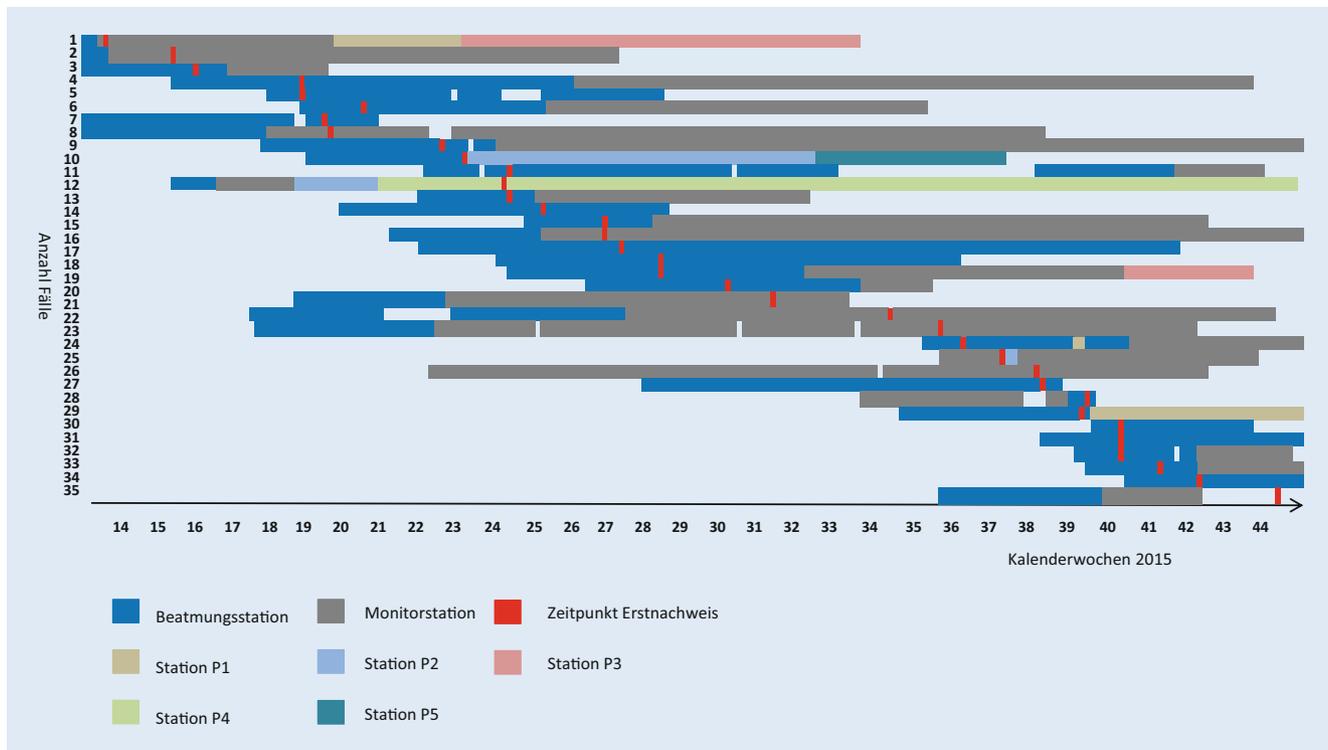
### Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum wurden bei insgesamt 67 Patienten der Klinik ESBL-produzierende *K. pneumoniae* nachgewiesen, durch Rektalscreening gelangen 30 der 67 Erstnachweise. Ein Teil dieser Isolate wurde zunächst im NRZ für Gram-negative Krankenhauserreger mittels PFGE typisiert. Ein Zusammenhang mit anderen aktuellen Ausbruchsereignissen konnte dort ausgeschlossen werden.

Dem Ausbruchsgeschehen waren 36 Fälle zuzuordnen, darunter 6 wahrscheinliche Fälle (Abb. 1). Die Verteilung der Fälle auf Zimmer und Stationen im Verlauf des Ausbruchs ist in einer Zeitschiene dargestellt (Abb. 2). Von den 36 bestätigten und wahrscheinlichen Fällen befanden sich bei Erstnachweis 23 auf der Beatmungsstation, 10 auf der Monitorstation, 3 auf einer peripheren Station. Von diesen Patienten waren 33 ursprünglich auf der Beatmungsstation und 3 auf der Monitorstation aufgenommen worden.

Der Altersmedian der Fälle lag bei 72 Jahren (31–84 Jahre); 72% der Fälle waren männlich. Kolonisiert mit ESBL-*K.-pneumoniae* waren 18 Fälle, die restlichen 18 (davon 16 auf der Beatmungsstation) waren infiziert. Bei keinem der Fälle wurde eine Sepsis diagnostiziert, 2 infizierte Fälle verstarben, aber ohne Kausalzusammenhang mit der Infektion. Von Anfang April 2015 bis Ende Oktober 2015 (Beginn der Kohortierung) wurden pro Kalenderwoche bis zu 3 neue Fälle detektiert (Abb. 1). Mittels der Zeitschiene (Abb. 2) konnten die Infektionsketten illustriert werden. Mit der Kohortierung konnte das Transmissionsgeschehen zunächst vollständig unterbrochen werden. Kurz vor Entlassung des letzten Patienten mit nachgewiesenem Ausbrucherreger im März 2016 kam es zu einer letzten bestätigten Transmission.

Der Ganzgenomsequenzierung konnten insgesamt 53 Isolate von 52 Patien-



**Abb. 2** ▲ Zeitschiene mit wahrscheinlichen und bestätigten Fällen in 2015 ( $n=35$ ) nach Reihenfolge des Auftretens (ein Fall pro Zeile) mit Ort des Aufenthalts (*grau*=Monitorstation, *blau*=Beatmungsstation) und Zeitpunkt des Erstnachweises von ESBL-K.-*pneumoniae* (*rot*). Bei dem letzten Fall (36. Fall) wurde erstmalig im Februar 2016 der Ausbruchsstamm nachgewiesen, ist daher hier nicht dargestellt

ten zugeführt werden, davon gehörten 31 Isolate (darunter ein Folgeisolat eines Falles) zum Ausbruchsstamm (Cluster 1, ST 15). Im Rahmen der Typisierung wurden mittels PFGE und NGS zwei weitere vom Ausbruchsstamm abgrenzbare Cluster von ESBL-K.-*pneumoniae* identifiziert, Cluster 2 (7 Isolate, ST405) und Cluster 3 (8 Isolate, ST414; **Abb. 3 und 4**).

Isolate mit Zugehörigkeit zu Cluster 2 wurden zwischen November 2015 und März 2016 im Rahmen von Abstrichen zur Infektionsdiagnostik sowie den Prävalenzscreenings zur Fallsuche auf den peripheren Stationen nachgewiesen. Keiner der 8 Patienten wies eine Infektion auf. Bei 7 Patienten bestand eine Verbindung über gemeinsame pflegerische oder therapeutische Behandler. Bei einem Patienten mit Erstnachweis auf der Beatmungsstation zeigte sich keine epidemiologische Verbindung zu diesem Cluster. Er wurde aber am gleichen Tag wie ein anderer mit diesem Stamm besiedelter Patient zu einer klinikexternen Untersuchung transportiert. Der letz-

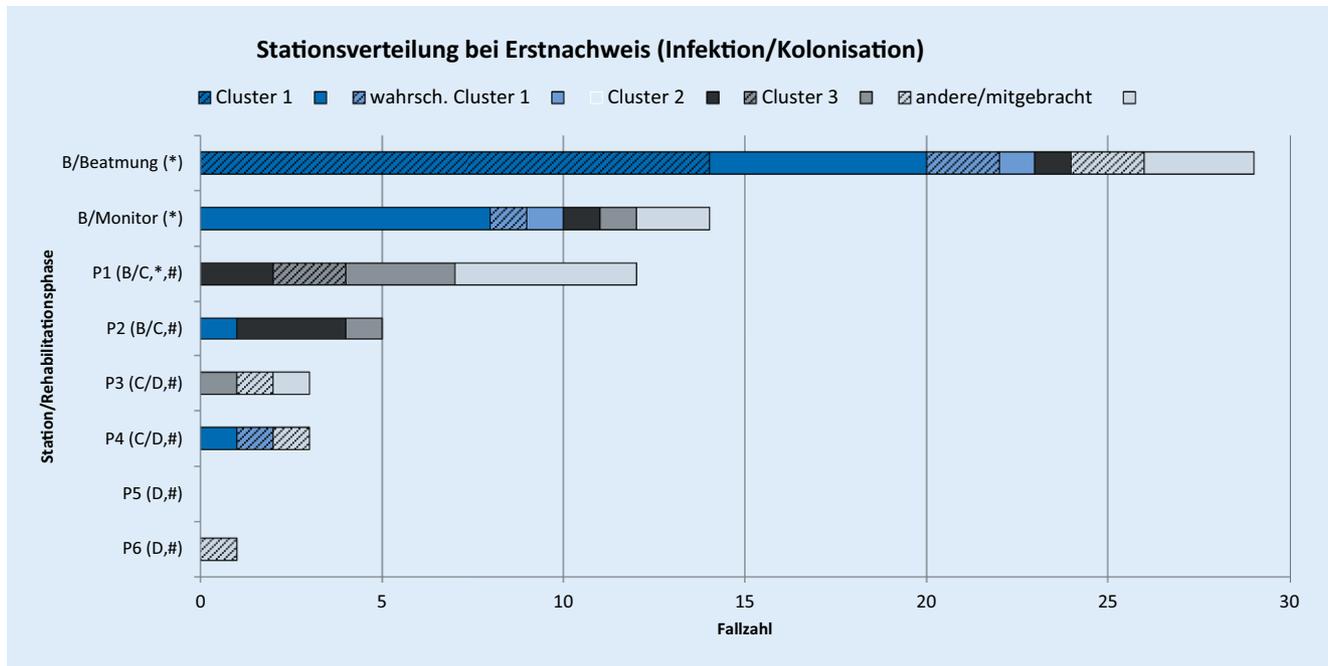
te dem Cluster 2 zugeordnete Patient wurde im April 2016 entlassen.

Zu Cluster 3 zugehörige ESBL-K.-*pneumoniae*-Isolate wurden erstmals im September 2015 auf einer peripheren Station im Rahmen einer Diagnostik bei Infektionszeichen nachgewiesen. Insgesamt 7 Patienten waren dem Cluster 2 zuzuordnen, wobei nur bei einer Patientin keine epidemiologische Verbindung zu den anderen Patienten dieses Clusters hergestellt werden konnte. Zwei der 7 Patienten wiesen eine Infektion auf. Die letzte Patientin, die diesem Cluster zugeordnet wurde, wurde im Mai 2016 entlassen.

Insgesamt wurde somit neben den beiden Frührehabilitationsstationen auf 4 der 6 peripheren Stationen Patienten aus einem der 3 Cluster identifiziert. Die restlichen 7 genotypisierten Isolate waren keinem der Cluster beziehungsweise keinem gemeinsamen Stamm zuzuordnen. Von 15 Patienten waren keine Isolate für eine NGS-Typisierung vorhanden. Von dieser Gruppe konnten 6 Patienten als wahrscheinliche Fälle gewertet werden,

eine Zugehörigkeit zum Ausbruchsgeschehen der restlichen 9 Patienten konnte aufgrund fehlender epidemiologischer Verbindung (z. B. Nachweis im Erstaufnahmescreening) als unwahrscheinlich gewertet werden.

Der Ausbruchsstamm war phänotypisch resistent gegen Acylureidopenicilline, 3./4.-Generationscephalosporine und Fluorchinolone. Es bestand Empfindlichkeit gegen Carbapeneme, Gentamycin, Fosfomycin und Colistin. Bei einem Fall entwickelte der Ausbruchsstamm im Verlauf eine zusätzliche phänotypische Carbapenemresistenz (4MRGN), die mittels molekularbiologischer Untersuchungen genotypisch bestätigt werden konnte (Nachweis neu auftretender Punktmutationen in Genen *ompK35* und *ompK36* im Folgeisolat mit phänotypisch nachgewiesener Carbapenemresistenz). Für einen weiteren Patienten lagen mehrere phänotypische Nachweise einer Colistinresistenz vor, die genotypisch bestätigt werden konnte. Es wurde gezeigt, dass diese Resistenz nicht durch das plasmidvermittelte Re-



**Abb. 3** ▲ Verteilung aller Patienten mit ESBL-*K.-pneumoniae*-Nachweisen ( $n=67$ ; darunter die Fälle von Cluster 1,  $n=36$ ) nach Zugehörigkeit zu einer der 8 neurologischen Stationen bei Erstnachweis. *Schraffiert* Infektion; *nichtschraffiert* Kolonisation. P1–P6: periphere Stationen, Rehabilitationsphase B/C/D gemäß BAR-Kriterien [5]. \* Stationen mit (zeitweisem) wöchentlichem Screening, # Stationen mit dreimaligem Prävalenzscreening

sistenzgen *mcr-1* verursacht wurde. Es gelang der Nachweis von Mutationen des *mgrB*-Gens, welche bereits 2014 beschrieben wurden [19, 20].

Mittels Ganzgenomsequenzierung konnte bei diesem Ausbruchsgeschehen ein spezifischer PCR-Test auf den Ausbruchserreger entwickelt werden [21]. Aufgrund des effektiven Ausbruchsmangements kam diese PCR aber nicht mehr zum Einsatz.

Der Ausbruchserreger wurde bei insgesamt 142 Umgebungsuntersuchungen nicht nachgewiesen. Bei 15/142 Umgebungsuntersuchungen auf der Beatmungsstation zeigte sich ein Erregerwachstum, allerdings in keinem Fall ein Nachweis des Ausbruchserregers. In Patientenzimmern wurden Abstriche von Arbeitsflächen, Lichtschaltern, Türgriffen, Handschuhspendern, Abfalleimern, Infusionsständern, Beatmungsgeräten, Monitoren, Bettgittern, Desinfektionsmittelspendern, Sonografiergerät, Röntgengerät und EKG-Gerät untersucht. In 2 Proben (Arbeitsfläche, Matratze) ergab sich ein Erregerwachstum. In 7 von 15 Beprobungen von Waschbecken wurden Erreger nachgewiesen. Erreger-

wachstum fand sich zudem bei Proben vom Gurt einer Patiententrage, am Deckel eines Desinfektionsmittelbehälters sowie an einem ärztlich genutzten Mobiltelefon. Beprobungen der Endoskope (Bronchoskope und Endoskope für die fiberoendoskopische Schluckuntersuchung) ergaben kein Erregerwachstum.

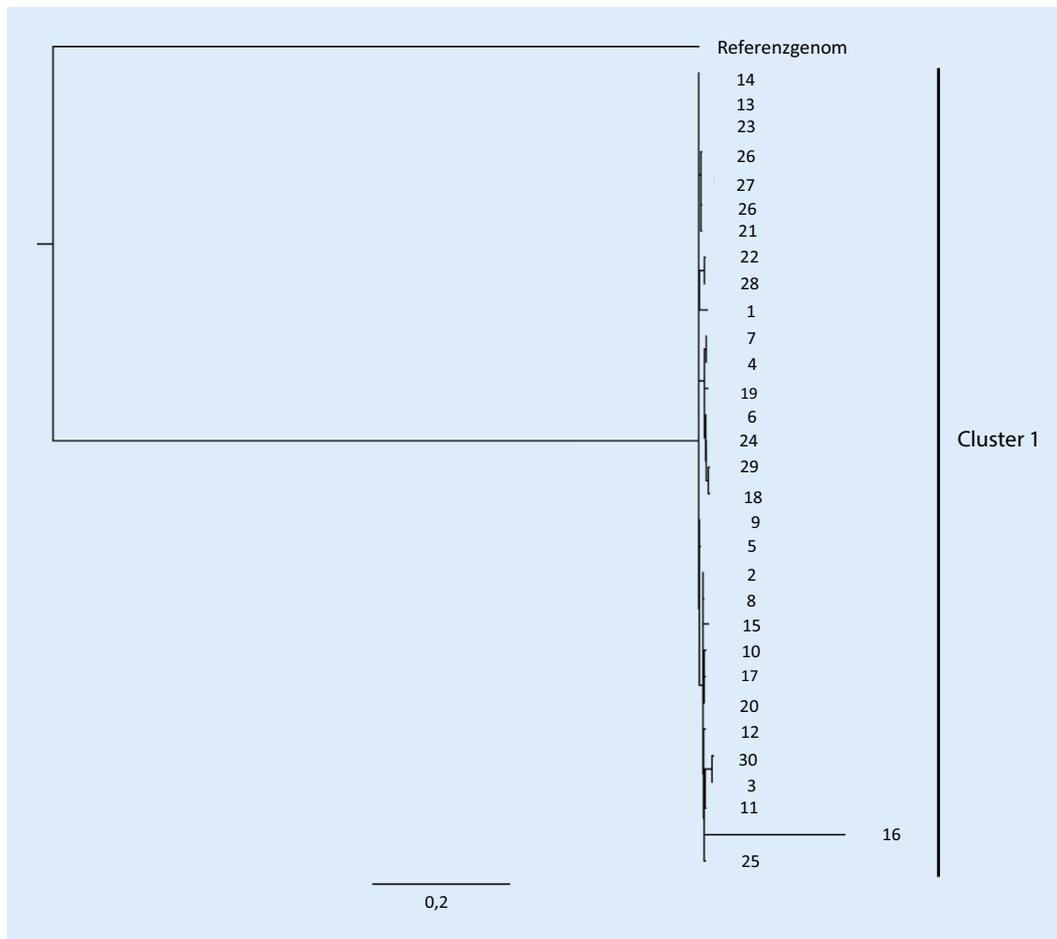
### Maßnahmen zur Unterbrechung des Ausbruchsgeschehens

Im Verlauf des Ausbruchs wurde eine Vielzahl von Maßnahmen ergriffen. Gemäß Hygieneplan wurden Patienten bei ESBL-*K.-pneumoniae*-Nachweis einzelzimmerisoliert und die Zimmer zweimal täglich gereinigt. Therapien fanden nur innerhalb des Zimmers statt. Alle medizinischen Berufsgruppen durften die Patientenzimmer nur mit Schutzkleidung betreten.

Im Mai 2015 wurde ein Ausbruchsteam gebildet, bestehend aus dem Ärztlichen Direktor, dem kaufmännischen Leiter, den hygienebeauftragten Ärzten und Hygienefachkräften, der Krankenhaushygienikerin sowie den Oberärzten und Stationsleitungen der betroffenen Statio-

nen. Regelmäßige Treffen wurden festgelegt, Verantwortlichkeiten und Vereinbarungen protokolliert. Das lokale Gesundheitsamt wurde bereits bei Ausbruchsvorverdacht entsprechend § 6 Abs. 3 IfSG informiert und hat engmaschig eingebunden mit dem Ausbruchsteam Maßnahmen des Infektionsschutzes festgelegt.

Im gesamten Haus fanden Schulungen zu infektionshygienischen Maßnahmen statt, wobei der Händedesinfektion ein besonderer Stellenwert beigemessen wurde. Das Hygienepersonal (Krankenhaushygienikerin, Hygienefachkräfte) wurde dauerhaft aufgestockt. Hygiene-relevante Arbeitsprozesse (z. B. beim Absaugen beatmeter Patienten) wurden kontrolliert und wenn nötig korrigiert. Die stationsbezogene Dokumentation des Händedesinfektionsmittelverbrauches diente als Erfolgskontrolle. Externe Leasingkräfte wurden mit Schichtbeginn separat eingewiesen. Entsprechend Literaturhinweisen [22] wurden alle Patienten auf der Beatmungs- und Monitorstation täglich mit Chlorhexidin gewaschen. Durch diese Maßnahme konnten weitere Transmissionen nicht



**Abb. 4** ◀ Phylogenetischer Baum der zu Ausbruchcluster 1 (ST15) gehörigen Isolate. Als Ursprung (Root) diente Isolat 382/16 (ST15), das keinem der Ausbruchcluster zugeordnet werden konnte (in der Abbildung als Referenzgenom gekennzeichnet). Der Baum basiert auf 1005 Einzelnukleotidpolymorphismen und wurde mittels RAxML 8.2.9 (Modell GTR) erstellt [21]. Die Nummern 1–30 entsprechen den Patientennummern der 30 zu Cluster 1 gehörenden Fälle (von Fall Nr. 26 waren 2 Isolate vorhanden), ohne die wahrscheinlichen Fälle, von denen keine Isolate zur Typisierung vorhanden waren

unterbunden werden, sodass sie im Oktober 2015 wieder eingestellt wurde.

Zwischenzeitlich wurden im August 2015 und Oktober 2015 auf den betroffenen Stationen Aufnahmestopps verhängt (Abb. 1). Nachdem erneut Fälle aufgetreten waren, wurden ab Oktober 2015 alle Patienten mit ESBL-K.-*pneumoniae*-Nachweis konsequent kohortiert. Dabei wurden auf der Monitorstation ausschließlich ESBL-K.-*pneumoniae*-positive Patienten versorgt. Am Eingang zur Station befand sich eine Schleuse, in der eine spezielle farbige Bereichskleidung angelegt werden musste. Der Einsatz des therapeutischen Personals wurde so geplant, dass jeweils nur einmal täglich eine Ein- und Ausschleusung erforderlich war. Hausinterne Untersuchungen wie Röntgen oder Sonografie fanden ausschließlich auf der Station statt.

Ab Januar 2016 wurde die Monitorstation schrittweise auch wieder für nicht-besiedelte Patienten geöffnet, die aber von schichtweise separatem Pflegeperso-

nal versorgt wurden. Neufälle auf peripheren Stationen wurden dort belassen. Der letzte Neunachweis einer der 3 Cluster im Rahmen des Screenings war am 18.04.2016, die letzte Patientin einer der 3 Cluster wurde am 23.05.2016 entlassen, sodass am 23.06.2016 das wöchentliche Screening eingestellt und das Ausbruchsgeschehen für beendet erklärt wurde.

## Diskussion

In diesem Ausbruch mit ESBL-K.-*pneumoniae* in einer neurologischen Rehabilitationseinrichtung konnte durch Intensivierung der Hygienemaßnahmen und strikte Kohortierung der Fälle auf einer separaten Station das Ausbruchsgeschehen effizient unterbrochen werden. Die systematische epidemiologische Ausbruchsuntersuchung und ausgeweitete mikrobiologische Diagnostik legen nahe, dass eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch die wahrscheinlichste Ausbruchsursache gewesen ist. Eine Dif-

ferenzierung von Ausbruchsfällen und vom Ausbruchsgeschehen unabhängigen Trägern von ESBL-K.-*pneumoniae* wäre ohne den Einsatz der Genotypisierung in diesem Ausbruch nicht möglich gewesen. Der entwickelte spezifische PCR-Test auf den Ausbruchserreger kam aufgrund des effektiven Ausbruchsmagements nicht mehr zum Einsatz. Zukünftig kann aber mittels dieser Verfahren möglicherweise noch schneller und spezifischer zwischen Fällen und Nichtfällen differenziert werden, was die Ausbruchskontrolle vereinfachen würde.

## Ausbruchsmechanismen

Da der Ausbruchsstamm nicht in dem seit Mitte August etablierten Aufnahmescreening identifiziert werden konnte, ist auszuschließen, dass das Geschehen durch einen kontinuierlichen Erregerertrag von außen unterhalten wurde. Die Tatsache, dass der Ausbruch durch konsequente Kohortierung er-

folgreich unterbrochen werden konnte (■ **Abb. 1**), ist ebenfalls als starker Hinweis zu werten, dass der Erreger von Mensch zu Mensch übertragen wurde. Diese Schlussfolgerung wird auch dadurch gestützt, dass der Erreger bei den zahlreichen Umgebungsuntersuchungen nicht nachgewiesen werden konnte.

Aufgrund der eingeleiteten Typisierungen und des Prävalenzscreenings auf den anderen Stationen wurden die 2 weiteren ESBL-*K.-pneumoniae*-Cluster in der Klinik entdeckt. Diese Isolate stammten überwiegend von Patienten auf peripheren Stationen. Aus klinischer Sicht sind diese Cluster weniger relevant und wären ohne Durchführung eines Prävalenzscreenings wahrscheinlich nicht identifiziert worden. Cluster 2 ohne Infektionen erfüllt auch nicht die Kriterien eines meldepflichtigen Ausbruchs [23]. Diese Cluster zeigen aber, dass es möglicherweise häufiger als gedacht zur Übertragung und damit Verbreitung von multiresistenten Erregern kommt.

Durch die hohe Dichte an therapeutischen Anwendungen ist die Zahl der potenziellen Überträger mit engem Patientenkontakt speziell in der Neurorehabilitation höher als in Akutkrankenhäusern. Die Analyse des vorgestellten Ausbruchsgeschehens zeigte, dass Übertragungen weit überwiegend innerhalb der jeweiligen multiprofessionellen Behandlungsteams auftraten, was die Hypothese der Mensch-zu-Mensch-Übertragung weiter stützt. Für einen Patienten mit Erstnachweis auf der Beatmungsstation gab es keine offensichtlich gemeinsamen Behandler, wohl aber eine zeitliche Koinkidenz mit einem externen Transport. Dies ist vereinbar mit der Beobachtung aus dem *K.-pneumoniae*-Carbapenemase(KPC)-Ausbruch in der Leipziger Universitätsklinik, bei dem bereits eine einzige Nacht eines KPC-positiven Patienten in einem Mehrbettzimmer zu einer Übertragung geführt hatte [24].

Die Struktur der Klinik mit der Gruppierung von Patienten entlang des neurologischen Phasenmodells erlaubt eine orientierende Betrachtung der Transmissionsrate im Vergleich zur Behandlungsintensität (■ **Abb. 3**): Im hier beschriebenen Ausbruchsgeschehen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten

neuer Fälle und der Behandlungsintensität (Hilfsbedürftigkeit, Zahl der zu versorgenden Devices). Alle bekannten Risikofaktoren wurden prononciert durch die für die Neurorehabilitation typischen mehrwöchigen bis mehrmonatigen Behandlungsdauern, insbesondere bei den schwerer betroffenen Patienten [25].

Von den 36 Fällen entwickelten 50 % eine Infektion, was auch bei anderen Ausbrüchen mit *K. pneumoniae* auf Intensivstationen in dieser Größenordnung berichtet wird [24]. Die große Mehrheit der Infektionen (16/18) wurde auf der Beatmungsstation registriert, bei den Patienten der Cluster 2 und 3 (auf peripheren Stationen) waren es 2/15 (13%). Dies ist vermutlich Ausdruck der geringeren Morbidität der Patienten. Langzeituntersuchungen an Patienten der neurologischen Rehabilitationsphase B zeigten, dass das Vorhandensein von Beatmung und (monitorpflichtiger) Trachealkanüle jeweils ein eigenständiger Risikofaktor für die 5-Jahres-Mortalität und damit ein Maß für die Krankheitschwere ist [26]. Andere Ausbrüche in rehabilitativen Settings zeigen eher eine geringere Infektionsrate [27]. In Studien außerhalb von Ausbruchssituationen trat bei einem systematischen Screening unselektierter Patienten nur bei etwa einem Viertel der *K.-pneumoniae*-besiedelten Patienten tatsächlich eine Infektion auf [28, 29]. In Akutkrankenhäusern sind Betreuungsintensität und Morbidität üblicherweise eng gekoppelt; in Einrichtungen der Neurorehabilitation mit langen Liegedauern und hoher therapeutischer Intensität auch ohne Vorliegen akut behandlungsbedürftiger Erkrankungen kann eine relevante Dissoziation bestehen. Bemerkenswerterweise beschreibt auch der einzige uns bekannte Fallbericht eines *K.-pneumoniae*-Ausbruchs in einer deutschen Neurorehabilitationseinrichtung eine rein asymptomatische Verbreitung [30].

Bei 2 Patienten entwickelte der Ausbruchserreger im Verlauf zusätzliche phänotypische Resistenzen (Carbapenemresistenz und Colistinresistenz). Beide Befunde konnten am RKI genotypisch bestätigt werden. In diesem Ausbruch konnten wir die Resistenzentstehung beim Ausbruchserreger in

Echtzeit verfolgen. Es zeigt, von welcher großer Bedeutung eine frühzeitige Eindämmung des Ausbruchsgeschehens ist.

## Ausbruchsmanagement

Im vorliegenden Fall konnte das Hauptausbruchsgeschehen auf den Stationen der Frührehabilitation 6 Monate nach den ersten Hinweisen auf ein Ausbruchsgeschehen unterbunden werden. Die Transmissionen auf den peripheren Stationen konnten ebenfalls in wenigen Monaten eingedämmt werden. Insbesondere aufgrund der langen Liegedauer der Patienten dauerte es aber insgesamt über ein Jahr, bis der Ausbruch für beendet erklärt werden konnte. Andere in Deutschland beschriebene *K.-pneumoniae*-Ausbrüche verliefen häufig prolongiert. Der Ausbruch im Leipziger Universitätsklinikum wurde nach über 3 Jahren für beendet erklärt [24]. In einer Bremer Neonatologie traten auch nach zwischenzeitlicher Schließung und Renovierung der Station weitere Fälle auf, sodass die Station schließlich permanent geschlossen wurde [6]. Daher interpretieren wir den vorgestellten Ablauf als insgesamt gelungenes Beispiel für ein Ausbruchsmanagement. Die verschiedenen Eskalationsstufen wurden in rascher Abfolge durchlaufen, bis eine Ausbruchskontrolle erreicht wurde.

Für die Vermeidung bzw. Eindämmung von ESBL-*K.-pneumoniae*-Ausbrüchen haben sich verschiedene Maßnahmen als wirksam erwiesen [31]. Neben der Stärkung der Händehygiene durch wiederholte Schulungen waren in diesem Ausbruch insbesondere 2 Interventionen entscheidend: die Identifizierung der Fälle durch ein systematisches mikrobiologisches Screening und die räumliche Trennung von Fällen und Nichtfällen. Zwischenzeitliche Aufnahmesperrungen zeigten sich aufgrund der langen Verweildauern der Patienten nur kurzfristig effektiv.

Die Infektions-Surveillance nach § 23 IfSG auf MRE erfasst die im Routinebetrieb identifizierten Erreger. Allerdings kommt es nur bei weniger als der Hälfte der besiedelten Patienten zu einer klinisch relevanten Infektion [28, 29]. So-

mit besteht eine relevante diagnostische Lücke für die tatsächliche Prävalenz an kolonisierten Patienten [32]. Bei Anzeichen eines Ausbruchsgeschehens sollte daher umgehend ein systematisches mikrobiologisches Screening etabliert werden [33]. Da die Darmmikrobiota ein relevantes Reservoir für endogene Infektionen darstellt [34], ist bei *K.-pneumoniae*-Ausbrüchen ein Rektalscreening essenziell.

*K.-pneumoniae*-Ausbrüche lassen sich häufig nur durch deutlich intensivere Isolationsmaßnahmen eindämmen [35], auch im vorgestellten Fall erfolgte eine rasche Eskalation. Hier gelang die tatsächliche Beendigung des Ausbruchsgeschehens auf den betreuungsintensiven Frührehabilitationsstationen nur nach konsequenter räumlicher Kohortierung aller positiven Patienten auf einer separaten Station mit spezieller Bereichskleidung [24, 36]. Die Bereichskleidung diente dabei nicht nur der Vermeidung von Transmissionen, sondern hatte auch eine psychologische Wirkung, um Mitarbeiter an die Relevanz und die Umweltresistenz der Erreger zu erinnern.

Diese Maßnahme war zur Eindämmung der Transmission auf den peripheren Stationen nicht erforderlich. Bei Patienten ohne Unterstützungsbedarf (Phase D) gab es keinen epidemiologischen Hinweis auf eine Transmission. Dies kann auch als Hinweis auf eine selektive Gestaltung eines Hygieneplans verstanden werden. Aufwendige, nicht intuitiv verständliche Barrieremaßnahmen können die Compliance negativ beeinflussen, gerade in Situationen mit subjektiv empfundenem Zeitdruck [37]. Ein Hygieneplan mit liberalen Lösungen für Erreger, die weder einen hohen Pathogenitätsgrad noch eine hohe Ausbruchstendenz haben, kann daher die Einhaltung und Akzeptanz erhöhen [38]. Gemäß den vorliegenden Daten scheint eine strikte Isolierung von kooperativen, nichtpflegeabhängigen Patienten nicht erforderlich. Dies gilt auch für die Rehabilitation in anderen Disziplinen (z. B. Orthopädie, Psychosomatik), bei der Patienten weit überwiegend selbstständig und nur in sehr geringem Maße unterstützungsbedürftig sind.

Neben der selektiven Gestaltung des Hygieneplans wurde während des Ausbruchsmagements zunehmend auf eine effektive Vermittlung der Inhalte fokussiert. Schulungsmaßnahmen mussten die Realität von Schichtdienst berücksichtigen, um eine adäquate Schulungsquote zu erreichen. Prozesskontrollen und -begleitungen vor Ort zeigten sich als sinnvolle Ergänzung, gerade auch für Mitarbeiter unterschiedlicher Qualifikation. Wie am Verdachtsfall der Transmission im Rahmen eines Transportes verdeutlicht, mussten auch Hilfspersonal oder externe Bereiche konsequent einbezogen werden.

Der beschriebene Ausbruch konnte durch gute Kooperation zwischen öffentlichem Gesundheitsdienst und Klinik rasch beendet werden. Hilfreich war auch die offene und transparente Kommunikation in der Klinik. Dazu gehörte auch die Vermittlung der Beendigung des Ausbruchsgeschehens.

## Fazit

**Ausbrüche von *K. pneumoniae* werden überwiegend durch direkte Übertragung von Mensch zu Mensch verursacht. In der Neurorehabilitation steigt die Übertragungswahrscheinlichkeit mit der Intensität der körpernahen pflegerischen und therapeutischen Maßnahmen, während die Infektionsrate wesentlich durch die Morbidität der Patienten bedingt ist. Zur Differenzierung zwischen Ausbruchserreger und davon unabhängigen Erregernachweisen ist bei weitverbreiteten Erregern wie *K. pneumoniae* eine Genotypisierung essenziell. Wichtige Maßnahmen zur Vermeidung und Eindämmung von Ausbrüchen sind mikrobiologisches Screening und Barrieremaßnahmen, insbesondere Händedesinfektion. In diesem Ausbruch war insbesondere die Kohortenisolierung erfolgreich. Die Identifikation eines Ausbruchsklons mit Entwicklung zusätzlicher Antibiotikaresistenzen und die Entdeckung weiterer Cluster demonstrieren die Relevanz einer Erregertypisierung und eines effektiven Ausbruchsmagements.**

## Korrespondenzadresse

**PD Dr. med. C. Dohle, M. Phil.**  
MEDIAN Klinik Berlin-Kladow  
Kladower Damm 223, 14089 Berlin,  
Deutschland  
christian.dohle@median-kliniken.de

**Danksagung.** Dank gebührt den Stationsteams, insbesondere Station 3, sowie dem Hygieneteam für ihren großen Einsatz in der Ausbruchssituation. Dank geht auch an J. Adolphsen, A. zur Horst-Meyer, P. Schellmann und M. Geibel für hilfreiche Beiträge und Unterstützung. Wir danken ebenfalls Hans Peter Blank für seine Unterstützung bei der Datenerhebung und Auswertung, Christian Winter für seine sorgfältigen Anmerkungen zum Manuskript und dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité, Berlin, wo zunächst Erregertypisierungen durchgeführt wurden. Dank auch an die Reviewer, deren Hinweise die Qualität des Manuskripts noch einmal gesteigert haben.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Dohle, G. Korr, M. Friedrichs, V. Kullmann, M.-L. Tung, M. Kaase, H. Rüssmann, D. Sissolak, D. Werber, L. Becker, S. Fuchs, Y. Pfeifer, T. Semmler, G. Widders, T. Eckmanns, G. Werner, E. Zill und S. Haller geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. von Eiff W, Schüring S (2011) Kürzere Akut-Verweildauern erhöhen Aufwand in der Reha. Dtsch Arztebl 108:1164–1166
2. Ben-David D, Masarwa S, Navon-Venezia S et al (2011) Carbapenem-resistent klebsiella pneumoniae in post-acute-care facilities in Israel. Infect Control Hosp Epidemiol 32:845–853
3. Heudorf U, Cuny C, Herrmann M et al (2015) MRE (MRSA, ESBL, MRGN) im außerakutklinischen Bereich – Aktuelle Daten aus dem MRE-Netz Rhein-Main 2012–2014. Umweltmed Hyg Arbeitsmed 20:307–316
4. Heudorf U, Färber D, Mischler D et al (2015) Multiresistente Erreger in Rehabilitationseinrichtungen im Rhein-Main-Gebiet, Deutschland, 2014: I. Prävalenz und Risikofaktoren. Rehabilitation 54:339–345. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1559642>
5. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (1999) Empfehlungen zur Neurologischen Rehabilitation von Patienten mit schweren und schwersten Hirnschädigungen der Phasen B und C
6. Haller S, Eller C, Hermes J et al (2015) What caused the outbreak of ESBL-producing Klebsiella pneumoniae in a neonatal intensive care unit, Germany 2009 to 2012? Reconstructing transmission with epidemiological analysis and whole-genome sequencing. BMJ Open 5:e7397
7. Arvand M, Ruscher C, Bettge-Weller G et al (2018) Prevalence and risk factors for colonization

- by *Clostridium difficile* and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in rehabilitation clinics in Germany. *J Hosp Infect* 98:14–20
8. Rollnik JD (2015) Outcome of early neurological rehabilitation patients colonized with Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) producing bacteria. *Open J Ther Rehabil* 03:1–8. <https://doi.org/10.4236/ojtr.2015.31001>
  9. Rollnik JD, Bertram M, Bucka C et al (2017) Outcome of neurological early rehabilitation patients carrying multi-drug resistant bacteria: results from a German multi-center study. *BMC Neurol* 17. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0833-2>
  10. Thomas RS, Zimmermann O (2013) Erregerspektrum und Resistenzen in einer Einrichtung für Neurologische Frührehabilitation. *Neurol Rehabil* 19:321–326
  11. Grube MM, Dohle C, Djouchadar D et al (2012) Evidence-based quality indicators for stroke rehabilitation. *Stroke* 43:142–146. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.627679>
  12. Dohle C, Tholen R, Wittenberg H et al (2016) Evidenzbasierte Rehabilitation der Mobilität nach Schlaganfall. *Nervenarzt* 87:1062–1067. <https://doi.org/10.1007/s00115-016-0188-8>
  13. Pohl M, Bertram M (2016) Wirksamkeit der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation: Evidenzbasierte Therapieformen, Outcome und Prognosefaktoren. *Nervenarzt* 87:1043–1050. <https://doi.org/10.1007/s00115-016-0183-0>
  14. Kim YK, Song SA, Lee JN et al (2017) Clinical factors predicting persistent carriage of klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae among patients with known carriage. *J Hosp Infect*. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.10.017>
  15. Campos AC, Albiero J, Ecker AB et al (2016) Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing K pneumoniae: a systematic review. *Am J Infect Control* 44:1374–1380. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.03.022>
  16. Haller S, Eckmanns T, Benzler J et al (2014) Results from the First 12 Months of the National Surveillance of Healthcare Associated Outbreaks in Germany, 2011/2012. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098100>
  17. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV et al (1995) Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 33:2233–2239
  18. Center for Genomic Epidemiology (CGE) Server. <https://cge.cbs.dtu.dk/services/>
  19. Olaitan AO, Diene SM, Kempf M et al (2014) Worldwide emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* from healthy humans and patients in Lao PDR, Thailand, Israel, Nigeria and France owing to inactivation of the PhoP/PhoQ regulator mgrB: an epidemiological and molecular study. *Int J Antimicrob Agents* 44:500–507. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.07.020>
  20. Poirel L, Jayol A, Bontron S et al (2015) The mgrB gene as a key target for acquired resistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 70:75–80. <https://doi.org/10.1093/jac/dku323>
  21. Becker L, Fuchs S, Pfeifer Y et al (2018) Whole genome sequence analysis of CTX-M-15 producing *klebsiella* isolates allowed dissecting a polyclonal outbreak scenario. *Front Microbiol* 9:322. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00322>
  22. Huang SS, Septimus E, Kleinman K et al (2013) Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med* 368:2255–2265. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207290>
  23. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) (2002) Ausbruchmanagement und strukturiertes Vorgehen bei gehäuftem Auftreten nosokomialer Infektionen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 45:180–186. <https://doi.org/10.1007/s00103-001-0363-2>
  24. Lübbert C (2014) Was lernen wir aus dem Leipziger KPC-Ausbruch? *Krankenhhyg up2date* 09:13–20. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1365033>
  25. Rollnik JD (2009) Der Barthel-Index als Verweildauer-Prädiktor in der neurologischen Rehabilitation. *Rehabilitation* 48:91–94. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1202294>
  26. Pohl M, Berger K, Ketter G et al (2011) Langzeitverlauf von Patienten der neurologischen Rehabilitation Phase B: Ergebnisse der 6-Jahres-Nachuntersuchung einer Multicenterstudie. *Nervenarzt* 82:753–763. <https://doi.org/10.1007/s00115-010-3119-0>
  27. Valsdottir F, Elfarsdottir JA, Gudlaugsson O, Hilmarsdottir I (2017) Long-lasting outbreak due to CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* ST336 in a rehabilitation ward: report and literature review. *J Hosp Infect* 97:42–51. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.04.002>
  28. Bratu S, Landman D, Haag R et al (2005) Rapid spread of carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae* in New York city: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* 165:1430–1435. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.12.1430>
  29. Lopez JA, Correa A, Navon-Venezia S et al (2011) Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Clin Microbiol Infect* 17:52–56. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03209.x>
  30. Holländer R, Ebke M, Barck H, von Pritzbuer E (2001) Asymptomatic carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamase by patients in a neurological early rehabilitation unit: management of an outbreak. *J Hosp Infect* 48:207–213. <https://doi.org/10.1053/jhin.2001.0997>
  31. Biehl L, Schmidt-Hieber M, Liss B et al (2014) Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients – Review of the literature from a clinical perspective
  32. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) (2012) Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55:1311–1354. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1549-5>
  33. Sin AM, Blank H-P, Eckmanns T, Haller S (2016) Die Bedeutung von Screeninguntersuchungen bei nosokomialen Ausbrüchen aus epidemiologischer Perspektive. *Hyg Med* 41:D32–D37
  34. Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR et al (2017) Gastrointestinal carriage is a major reservoir of *klebsiella pneumoniae* infection in intensive care patients. *Clin Infect Dis* 65:208–215. <https://doi.org/10.1093/cid/cix270>
  35. Hendrik TC, Voor In 't Holt AF, Vos MC (2015) Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-Lactamase-producing *klebsiella* spp.: a systematic review and meta-analyses. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140754>
  36. Lledo W, Hernandez M, Lopez E et al (2009) Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:256–258
  37. von Lengerke T, Schulz-Stübner S, Chaberny IF, Lutze B (2016) Psychologie der Händehygiene-Compliance: Von der Motivation zum Verhalten. *Krankenhhyg up2date* 11:135–150. <https://doi.org/10.1055/s-0042-107371>
  38. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) (2014) Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57:695–732. <https://doi.org/10.1007/s00103-014-1980-x>